UNTERSUCHUNGEN BEI FAMILIÄRER CHROMOSOMENTRANSLOKATION 1/9

Genetik, Cytogenetik und Klinik

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Detlef Iske
aus Aachen

Bonn 1980

UNTERSUCHUNGEN BEI FAMILIÄRER CHROMOSOMENTRANSLOKATION 1/9

Genetik, Cytogenetik und Klinik

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Detlef Iske
aus Aachen

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. E. Schwinger, Lübeck

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. G. Schwanitz

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. U. Heifer

und dem Institut für Humangenetik
der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Weicker

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
1.	Einleitung	7
1.1	Chromosomenveränderungen	8
1.1.1	Begriffsbestimmung	8
1.1.2	Häufigkeit und Auftreten von Chromosomenstörungen	8
2.	Klinische Befunde	10
2.1	Kasuistik	10
2.2	Entwicklung bis zum Alter von 7 Monaten	12
2.3	Befund im Alter von 3 Jahren	14
3.	Material und Methode	17
3.1	Durchführung der Chromosomenpräparation	17
3.1.1	Lymphozytenkultur	17
3.1.2	Färbung	18
3.1.3	Photografische Darstellung	19
4.	Ergebnisse	20
4.1	Stammbaum der Familie	20
4.2	Familiengeschichte	21
4.3	Cytogenetischer Befund	22
4.4	Karyotypanalysen und Karyogramme	24
5.	Beschreibung der relevanten Chromosomen	28
5.1	Chromosom Nr. 1	28
5.2	Chromosom Nr. 9	30
6.	Diskussion	32
6.1	Chromosomale Aberrationen	32
6.1.1	Genomanomalien	33
6.1.2	Chromosomenanomalien	33
6.2	Mögliche Gametenkombinationen	36
6.3	Literaturvergleich	39
6.4	Mögliche Ursachen für die phänotypische Ausprägung	44
6.5	Beziehung zwischen Chromosomenaberration u. klinischem Status	47
7.	Prognose für die Familie	50
8.	Zusammenfassung	54
9.	Literatur	55
	Anhang	

Seite

1. EINLEITUNG

Im Jahre 1956 veröffentlichten, unabhängig voneinander, Tjio und Levan in Schweden, sowie Ford und Hamerton in England die Ergebnisse ihrer Chromosomenuntersuchungen und -zählungen, die erstmals zweifelsfrei erkennen ließen, daß die Zahl der menschlichen Chromosomen nicht, wie bis dahin angenommen, 48, sondern 46 beträgt, und die Gonosomen des Mannes XY und die der Frau XX sind.

Mit den Arbeiten dieser Forscher begann ein neuer, grundlegender Abschnitt in der Erforschung, Darstellung und Auswertung des menschlichen Karyotyps.

Seit dieser Zeit konnten jedoch dank einer ständigen Weiterentwicklung in der Technik der Gewebekultivation, der Präparationsmethoden, der Färbetechniken und auf dem Gebiet der photografischen Auswertung und Wiedergabe, sowie der internationalen Zusammenarbeit und des Austauschs von neuen Forschungsergebnissen weitere Erkenntnisse im Bereich der Chromosomendarstellung gewonnen werden.

Diese Erkenntnisse bilden eine wichtige Grundlage der modernen Humangenetik.

Folge der Fortschritte ist eine wesentliche Verbesserung der cytogenetisch - diagnostischen Möglichkeiten.

Durch die exakte Identifizierung von Chromosomen sind die durch Chromosomenveränderungen verursachten Fehlbildungen sehr in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.
Immer häufiger werden bei Routineuntersuchungen oder auch bei einer gezielten Fragestellung Befunde erhoben, deren kausaler Genese eine Chromosomenstörung zugrunde liegt.

In dieser Arbeit soll über die Beobachtung einer familiären Translokationsheterozygotie berichtet werden.

1.1 Chromosomenveränderungen

1.1.1 Begriffsbestimmung

Chromosomenveränderungen oder -anomalien werden unter dem Begriff Chromosomenaberrationen zusammengefaßt.
Darunter werden Zahl- und Strukturmutationen des Karyotyps verstanden, welche über die, momentan noch nicht eindeutig und endgültig festgelegten, Grenzen des normalen Polymorphismus hinausgehen. Ihnen kommt entweder eine aktuelle pathogene Bedeutung zu, z.B. autosomale Trisomie oder Monosomie, oder aber sie beinhalten eine potentielle Gefahr für die Nachkommen, während sie für den Träger keine phänotypischen Auswirkungen haben, z.B. balancierte Translokation.

Bei der numerischen Chromosomenaberration weicht die Zahl der Chromosomen von der des diploiden Chromosomensatzes ab, bei der strukturellen Chromosomenaberration entspricht die Zahl zwar der Norm, während aber ein oder mehrere Chromosomen morphologische Abweichungen von ihrer normalen Gestalt und Größe haben.
Es kann aber auch vorkommen, daß strukturelle und numerische Aberrationen zusammen in Erscheinung treten, wie zum Beispiel bei einer Fusion.
Hier ist nicht nur die Anzahl der Chromosomen im Karyotyp um eins verringert, sondern es tritt auch noch ein strukturell abnormes Chromosom auf.

1.1.2 Häufigkeit und Auftreten von Chromosomenstörungen

Trotz der erst allmählich beginnenden systematischen Erfassung und Erkennung des breitgestreuten Auftretens von chromosomalen Störungen, läßt das bis jetzt ausgewertete Krankengut schon eine einigermaßen gesicherte statistische Aussage über die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen zu.
Legt man Untersuchungen in der auslesefreien Bevölkerung zugrunde, so kommen, innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite, verschiedene Autoren auf einen Prozentsatz von 0,5 - 1 % Chromosomenanomalien (Pfeiffer u. Majewski, 1971; Jacobs et al., 1972; Murken u. Cleve, 1975).
Sie verteilen sich etwa zur Hälfte auf numerische und strukturelle Aberrationen.
Autosomale Trisomien und geschlechtsgebundene chromosomale Aneuploidien haben ungefähr die gleiche Häufigkeit.

Zu den häufigsten Anomalien zählen das 47,XXY Syndrom (ca. 1 auf 500 der männlichen Geburten) und die autosomalen Trisomien, die mit ca. 40 % einen großen Anteil an den gesamten Anomalien haben. Bei den letzteren ist die Trisomie 21 am häufigsten (1 : 650), gefolgt von der Trisomie 18 (1 : 3500 - 6700) und der Trisomie 13 (1 : 7600 - 9000) (Lenz, 1976).
Das häufigste strukturelle Rearrangement ist die Robertson'sche Translokation, eine zentrische Fusion von akrozentrischen Chromosomen, insbesondere zwischen Chromosomen der D - Gruppe (1 : 1000).

Bei Spontanaborten ist der Anteil der Aberrationen sehr hoch.
Hier beträgt die durchschnittliche Häufigkeit mehr als 20 %, das heißt, etwa jeder 5. Spontanabort geht auf eine Chromosomenaberration zurück (Murken et al., 1975; Boué et al., 1970). Dagegen wird die Häufigkeit habitueller Aborte mit höchstens 0,03 beziffert (Pelz, 1972).
Durch vergleichende Untersuchungen an Neugeborenen und Aborten läßt sich ableiten, daß mindestens 4 % der menschlichen Konzeptionen zu Anomalien führen müssen, und daß es in über 90 % dieser Fälle zu Spontanaborten kommt (Ford, 1973).

Pfeiffer u. Majewski (1971) kommen zu der Feststellung, daß mindestens jedes 200. Neugeborene Träger einer Chromosomenaberration ist.

Wahrscheinlich liegen die Häufigkeiten noch höher. Nur werden nicht alle Chromosomenschäden erfaßt, da einerseits die entsprechenden Untersuchungsmöglichkeiten noch nicht sehr lange bestehen, und cytogenetische Labors auch noch nicht in genügender Anzahl vorhanden sind, andererseits viele Chromosomenanomalien unerkannt bleiben, da die fehlende phänotypische Ausprägung keinen Anlaß zu einer Untersuchung gibt.

Die zunehmende Bedeutung der strukturellen Aberrationen in der neueren Zeit liegt an der Tatsache, daß erst jetzt eine genauere und eindeutigere Diagnose durch die modernen Bandenfärbemethoden möglich geworden ist.

2. KLINISCHE BEFUNDE

2.1 Kasuistik

Stephanie R. (Fall 1088), geb. 27.4.1977
Das Mädchen wurde als zweites Kind gesunder Eltern (Mutter 36 Jahre, Vater 39 Jahre bei der Geburt) in der 37. Schwangerschaftswoche geboren. Die Spontangeburt erfolgte aus 1. vorderer Hinterhauptslage. Der Geburtsverlauf war problemlos. Die etwas verfrühte Geburt erfolgte aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs.
Der Schwangerschaftsverlauf war nach Angaben der Mutter weitgehend unauffällig. Nach dem 4. Monat wurden erstmals normal starke Kindsbewegungen festgestellt. Im 7. Monat seien einmal kurzfristig leichte Kontraktionen verspürt worden.

Das Geburtsgewicht betrug 2580 g (3. Percentile), die Länge 49 cm (10. Percentile), der frontooccipitale Kopfumfang 30,5 cm (unter der 3. Percentile, damit lag eine Mikrocephalie vor), der Thoraxumfang 31 cm.

Wegen einer Hyperbilirubinämie (11,5 mg%) erfolgte am zweiten Lebenstag die Einweisung in eine Kinderklinik.

Aufnahmebefund:
Weiblicher Säugling mit leichter pränataler Dystrophie und deutlichem Haut- und Sklerenikterus. Es fanden sich Zeichen einer Exsikkose bei schlechtem Allgemeinzustand und einer ausgeprägten Trinkschwäche, deutliche Muskelhypotonie, auffallende Facies mit fliehender Stirn, weit klaffende Schädelnähte, mongoloider Gesichtsausdruck, Hackenfüße und kurzgliedrige Extremitäten. Im Bereich der Schneidezähne des Unterkiefers befanden sich eingeschossene Zahnanlagen.
Weiterhin fand sich eine Tachypnoe und Dyspnoe, sowie eine periphere Zyanose und sternale Einziehungen. Auskultatorisch ergab sich anfangs ein leises systolisches Geräusch. Die Leber war 1,5 cm unter dem rechten Rippenbogen tastbar.
Laborbefunde:
Die Blutgasanalyse war ausgeglichen. Außer der schon erwähnten Hyperbilirubinämie gab es keine auffälligen Befunde.
Der BM - Test und der Guthrie - Test waren negativ, die Schilddrüsenfunktion befand sich im Normbereich, die CK mit 48 mU im oberen Teil des Normbereichs.
Serologisch gab es keinen Anhalt für Herpes simplex, Toxoplasmose oder Zytomegalie.

Röntgenbefunde:

Thorax: Bei einem Transversaldurchmesser von 6 cm gegenüber dem Thorax deutlich verbreitertes und linksbetontes Herz. Verdacht auf Cardiomegalie.

Schädel: Größenmäßig unterhalb der Norm gelegener, symmetrisch konfigurierter Hirnschädel ohne Hinweis auf eine chronische Schädelinnendrucksteigerung, keine pathologischen intracraniellen Verkalkungen.

Da sich der kardiologische Befund im Laufe der stationären Behandlung änderte, das Systolikum nahm an Lautstärke zu und wurde hochfrequent, erfolgte die Überweisung zur stationären kardiologischen Abklärung und zur Herzkatheteruntersuchung. Ca. 3 Wochen nach der Geburt wurde die Herzkatheteruntersuchung durchgeführt.

Kardiologischer Befund:

Nach Sondierung der rechten Herzseite und Aufsuchen des linken Vorhofs, des linken Ventrikels und der Aorta descendens über eine interatriale Verbindung ergaben sich folgende Ergebnisse:

Oxymetrie: Einheitliche O_2 - Sättigungswerte auf der rechten und linken Herzseite. Oxymetrisch war somit kein Shunt nachweisbar.

Druckmessung: Geringgradig erhöhte Druckwerte im rechten Ventrikel und Pulmonalarteriensystem. Auf systolisch bis 135 mmHg erhöhter Druck im linken Ventrikel. Kein Druckgradient über der Aortenklappe.

Cineangiokardiogramm: Injektion in den linken Ventrikel. Großer, muskelstarker linker Ventrikel, der ein geringgradig erhöhtes endsystolisches Volumen aufweist. Mäßig erweitert erscheinende Aorta ascendens. Linksseitig verlaufender Aortenbogen und links descendierende Aorta. Abnahme des Aortenkalibers auf etwa die Hälfte nach Abgang der linken Arteria carotis. Deutlich abgesetzt vom Ursprung der linken Arteria subclavia findet sich eine umschriebene Aortenisthmusstenose. Keine wesentliche postisthmische Ektasie. Soweit erkennbar findet sich ein schwach ausgebildeter Kollateralkreislauf.

Die Ergebnisse der Untersuchung führten zu der Diagnose:

1) Umschriebene Aortenisthmusstenose deutlich vom Ursprung der li. Art. subclavia abgesetzt. Keine wesentliche Hypoplasie des descendierenden Aortenbogenanteils.
2) Minimaler pulmonaler Hypertonus
3) Offenes Foramen ovale

2.2 Entwicklung bis zum Alter von 7 Monaten (Abb. 1 - 3)

Die Entwicklung des Kindes blieb auch in den weiteren Wochen sehr hinter den altersentsprechenden Fortschritten zurück. Das Gewicht betrug mit knapp 2 Monaten 4000 g (3. Percentile), mit 4 Monaten 4700 g (unter der 3. Percentile). Mit 7 Monaten war das Mädchen noch nicht in der Lage, sich vom Rücken auf den Bauch und umgekehrt zu drehen. Es bestand weiterhin eine deutliche Muskelhypotonie. Beim Traktionsversuch zeigte sich eine schlechte Kopfkontrolle, in Bauchlage war nur ein kurzfristiges Hochheben des Kopfes möglich. Das holosystolische Geräusch war jetzt über allen Ostien mit p.m. über dem 3. ICR links zu hören und deutlich zum Rücken und Thorax lateral fortgeleitet. Das EKG ergab einen Steiltyp bei Sinusrhythmus und überhöhte Ausschläge in den Extremitätenableitungen. Die Brustwandableitungen erbrachten den Verdacht auf eine Linksherzbelastung.
Das äußere Erscheinungsbild des Säuglings, das Herzvitium und eine gewisse statomotorische Retardierung, die im weiteren Verlauf immer ausgeprägter wurde, ließen den Verdacht auf ein Syndrom infolge einer Chromosomenanomalie zu, obwohl sich dem Phänotyp kein bekanntes Syndrom zuordnen ließ (Yunis, 1977). Aus diesem Grund wurde bei dem Kind eine Chromosomendarstellung aus Lymphozyten des peripheren Blutes vorgenommen.

Abb. 1
Patientin Stephanie R.
im Alter von 4 Monaten

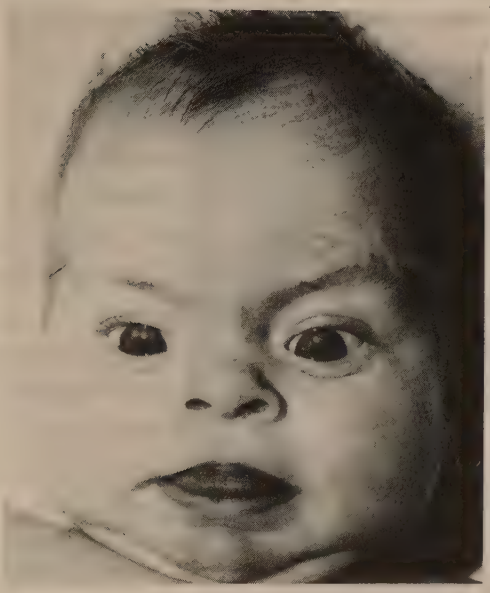


Abb. 2
Gesichtsaufnahme der Probandin: Lanugobehaarung im Bereich der Stirn, Synophris, mongoloide Lidachsen, kleine Nase mit aufgesetzter Spitze, offener Mund mit vorstehender Zunge

Abb. 3
Profilaufnahme der Probandin: Auffällig flaches Gesichtsprofil mit offenstehendem Mund und kleinem Kinn

2.3 Befund im Alter von 3 Jahren (Abb. 4 - 6)

Im Alter von 3 Jahren fand eine Nachuntersuchung statt.
Befund: Größe 92 cm (3. Percentile), Gewicht 11 kg (unter 3. Percentile), Kopfumfang 42,5 cm (unter 3. Percentile). Mißverhältnis zwischen Hirn- und Gesichtsschädel. Flacher Hinterkopf, flaches Gesichtsprofil, sehr auffällige Mittelgesichtsdysplasie, flache, breite Nasenwurzel, Epikanthus beidseits, Strabismus convergens links, Synechie der Augenbrauen, tiefsitzende, grob modellierte Ohrmuscheln, Mund meist offen mit heraushängender Zunge, gespaltene Zungenspitze, relativ kleine Hände und Füße, extreme Muskelhypotonie.
Anamnestisch ergeben sich Hinweise auf Mißbildung einer Niere. Der Herzfehler soll nach Aussagen der Eltern momentan noch kompensiert sein, so daß eine Operation zur Zeit nicht erforderlich ist. Zur Stärkung des Herzens wird ein Herzglykosid gegeben.
Das Kind fällt vor allem durch schwerste geistige Behinderung auf. Eine Kontaktaufnahme ist auch den Eltern nicht möglich. Stephanie kann sehen, greift aber sehr ungezielt. Das Gehör ist normal (Audio - EEG - Untersuchung).
Sie spricht nicht, und zeigt keine Anteilnahme an ihrer Umgebung, gelegentlich sind autistische Verhaltensweisen zu beobachten.
Auch die körperliche Entwicklung ist extrem retardiert: Stephanie kann weder sitzen noch stehen, obwohl sie regelmäßig von einer Heilgymnastin und einer Beschäftigungstherapeutin betreut wird. Häufiger treten nach Aussagen der Eltern Versteifungen ähnlich einer Spastik auf, die manchmal über Wochen andauern.
Auffällig ist eine vermehrte Anfälligkeit gegenüber Infektionen.

Stephanie R. im Alter von 3 Jahren

Abb. 4

Abb. 5
Gesicht der Patientin mit Synechie der Augenbrauen, Mittelgesichtsdysplasie, offenem Mund mit heraushängender Zunge

Abb. 6
Profil der Patientin: Mittelgesichtsdysplasie, tiefsitzende Ohren, Zunge mit gespaltener Spitze

Hautleistenbefunde

1) Papillarmuster der Fingerbeeren	1.	2.	3.	4.	5. Finger
rechte Hand					
Probandin Stephanie R.	U	R	U	U	U
Mutter	TL	U	U	CP	U
Vater	U	U	U	U	U
Schwester	U	W	U	U	U
linke Hand					
Probandin	U	R	U	U	U
Mutter	TL	U	U	TL	U
Vater	U	U	U	U	U
Schwester	U	W	U	U	U

2) Papillarmuster der Handflächen	
rechte Hand	
Probandin	11 · 9 · 7 · 5″ - t - V · 0 · 0 · L^d · 0
Mutter	11 · X · 7 · 5″ - t,t″ - L^u/V · 0 · 0 · 0 · V
Vater	11 · 9 · 7 · 5″ - t - V · 0 · 0 · L^d · 0
Schwester	11 · 7 · 5″ · 5″ - t - V · 0 · 0 · 0 · V
linke Hand	
Probandin	11 · 9 · 7 · 5″ - t - V · 0 · 0 · V · 0
Mutter	9 · 7 · 5″ · 5″ - t - V · 0 · 0 · 0 · L^d
Vater	11 · 9 · 5 · 5″ - t - 0 · 0 · 0 · V · 0
Schwester	11 · X · 7 · 5″ - t,t″ - V · 0 · 0 · 0 · V

Die Befunde der Patientin lassen sich aus den elterlichen Merkmalen ableiten. Auch mit den Leistenverläufen der gesunden älteren Schwester bestehen Ähnlichkeiten.
Die Leistenstruktur war in allen untersuchten Bereichen normal ausgebildet, Dysplasien fehlten. Auch der Verlauf der Handfurchen entsprach dem der Eltern.
Die Analyse der Papillarmuster bei der Patientin Stephanie R. ergab eine gute Übereinstimmung mit den elterlichen Befunden, Abweichungen im Mustertyp, Leistendysplasien sowie Vierfingerfurchen, wie sie für die Mehrzahl der chromosomal bedingten Mißbildungssyndrome charakteristisch sind, fehlten.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Durchführung der Chromosomenpräparation

Die Chromosomenpräparation wurde nach der von Bosman et al. (1974) modifizierten Methode des Verfahrens von Moorhead et al. (1960) sowie Edwards u. Young (1961) durchgeführt.

3.1.1 Lymphozytenkultur

Zur Lymphozytenkultur wurden 10 Tropfen heparinisiertes Vollblut verwendet, welches höchstens einen Tag vor dem Ansetzen aus der Armvene des Probanden entnommen wurde.

Diese 10 Tropfen wurden in sterile Rundröhrchen gegeben, die 2,5 ml eines handelsüblichen Chromosomenmediums (Gibco - Nr. 167/1A) enthielten.

Die Röhrchen wurden danach wieder fest verschlossen.

Die Grundsubstanz dieses Chromosomenmediums besteht aus einer gepufferten, isotonischen Salzlösung, die außerdem alle essentiellen Aminosäuren und Vitamine enthält. Diesem MEM (= Minimal Essential Medium) ist ein Antibiotikum zugesetzt, welches eventuell auftretendes Bakterienwachstum verhindern soll. Das ebenfalls zugegebene Phytohämagglutinin (PHA) schließlich dient als Stimulans zur Teilung der Lymphozyten. Es ist ein aus Pflanzen gewonnenes Lektin.

Nach 72 h Verweildauer im Brutschrank, bei einer Temperatur von 37°C, wobei die Röhrchen zur Verhinderung von Agglutination täglich einmal leicht geschüttelt wurden, wurde 0,1 ml Colcemid (Colchizin) (Gibco - Nr. 521) hinzugegeben. Dieses aus der Herbstzeitlosen gewonnene Spindelgift hat die Eigenschaft, die Mitose in der Metaphase, der günstigsten Analysephase, zu blockieren, so daß sich die mitotisch aktiven Zellen im Präparat anreichern, und eine genügende Anzahl von Mitosen zur Chromosomendarstellung vorhanden ist.

Nach der Zugabe des Colcemids kommt das Blut für weitere 3 h in den Brutschrank, wird anschließend in ein Zentrifugenröhrchen gefüllt und für 5 min bei 600 U/min zentrifugiert. Danach wird die Flüssigkeit bis auf einen kleinen Überstand abpipettiert und 7 -8 ml einer auf 37°C erwärmten 0,075 M KCL - Lösung hinzugegeben und vorsichtig durchgeschüttelt. Diese hypotonische Lösung wird für 15 min zur Quellung der Zellen im Brutschrank belassen.

Danach wird wieder 5 min zentrifugiert, der Überstand fast vollständig abgehoben und der Rest vorsichtig mit 1 ml frisch angesetztem Fixativ (3 Teile Methanol auf

1 Teil Eisessig) überschichtet, ohne dabei den Bodensatz aufzuwirbeln. Nach einer halbstündigen Einwirkungszeit des Fixativs wird leicht geschüttelt, oder wenn nötig, durchgeblasen. Dieser Arbeitsgang (Überschichten mit 4 ml Fixativ, Schütteln, Zentrifugieren) wird mehrmals, je nach Verschmutzung der Zellreste, wiederholt. Zum Schluß füllt man den Zellrest mit ca. 1 ml Fixativ auf, bläst durch und läßt die Lösung auf mit Xylol gereinigte und in einem Methanol - Wasser Gemisch gekühlte Objektträger aus geringer Höhe auftropfen. Anschließend wird der Objektträger zum Trocknen mehrmals schnell durch eine Flamme gezogen,

3.1.2 Färbung

Die getrockneten Objektträger wurden einige Tage im Kühlschrank aufbewahrt und dann gefärbt. Die ungefärbten Präparate sind jedoch auch über einen Zeitraum von mehreren Monaten lagerungsfähig, ohne daß dies einen negativen Einfluß auf die Anfärbbarkeit oder Qualität haben würde.

Es wurden insgesamt drei verschiedene Färbemethoden verwendet.

Als Farbstoff für die meisten Präparate wurde Quinacrin Mustard, 2-methoxy-6-chloro-9,4 bis (2-chloräthyl) amino-1-methylbutylamino acridin - dihydrochlorid,verwendet . Es ist ein Akridinderivat mit der Summenformel : $C_{23}H_{28}N_3Cl_3O \cdot 2\,HCL$ und dem Molekulargewicht : 541,8.

Quinacrin Mustard bewirkt eine unterschiedliche Fluoreszenzfärbung in bestimmten Anteilen des Chromosoms. Die Chromosomen erscheinen dadurch gebändert, und auf der internationalen Nomenklaturkonferenz von Paris (1971) wurden diese Banden als Q - Banden eingeführt. Diese Banden erlauben eine eindeutige Identifizierung der einzelnen Chromosomen (Q - Bandentechnik, Caspersson et al., 1971).

Die Aufnahme des Farbstoffs aller Quinacrinderivate hängt von der Einschleusung des Akridinkerns in das DNA - Molekül und von der Seitenkettenionenbindung zur Phosphatgruppe der DNA ab (Schwarzacher et al., 1974).

Aus der Färbe - Stammlösung (1mg auf 1 ml aqua dest.), die mehrere Monate haltbar ist, wird durch Zugabe von aqua dest. im Verhältnis 1:10 die gebrauchsfertige Lösung hergestellt. Die trockenen Objektträger werden für die Dauer von 45 min mit dieser Lösung überschichtet. Nach Beendigung des Färbevorgangs werden die Präparate kurz mit Wasser abgespült und anschließend für weitere 30 min in Wasser stehen gelassen. Danach erfolgt Lufttrocknung.

Zur mikroskopischen Betrachtung werden die Präparate mit Phosphatpuffer eingedeckt.

Ein kleinerer Teil der Präparate wurde nach anderen Verfahren gefärbt:

1) mit Akridin Orange

Bei dieser Technik wird der Lymphozytenkultur 4 - 5 h vor dem Aufbereiten BrdU (5-Brom-desoxy-uridin) zugesetzt. Die weitere Aufbereitung ist dann die gleiche wie vorher beschrieben. Zur Färbung wird Akridin Orange (3,6 - bis - dimethyl - amino - acridinum - chlorid) (Merck Cat. No. 46005) verwendet. Von dem Farbstoff werden 5 mg in 100 ml aqua dest. aufgelöst. Die Deckgläser werden dann für 5 - 10 min (je nach Färbeintensität) mit der Farblösung bedeckt, danach kurz unter Wasser abgespült, in Na - citrat - Phosphat - Puffer (pH 5,6) eingedeckt und das Deckglas mit verdünnten Eukitt umrandet. Die Akridin "reverse" Bänder zeigen das gleiche Bild wie die R - Bänder, die Bänder erscheinen jedoch gelb - grün auf rotem Hintergrund.

2) mit Giemsa

Hierzu werden nur luftgetrocknete Präparate verwendet, für 60 min im Wasserbad bei 65° C in Sörensen's Phosphatpuffer inkubiert und dann für 10 min gefärbt. Als Farbstoff dient Giemsa (Merck: Azur - Eosin - Methylenblau - Lösung), der in Phosphatpuffer und aqua dest. aufgelöst wird.

3.1.3 Photografische Darstellung

Die Auswertung der Mitosen erfolgte bei den Giemsa gefärbten Präparaten mit einem normalen Lichtmikroskop, bei den anderen mit einem Zeiss - Auflicht - Fluoreszenzmikroskop unter Verwendung der Erregerfilter KP 500 und BP 436/5 und eines Sperrfilters 510 mit einer Quecksilberdampflampe HBO 100 als Lichtquelle.

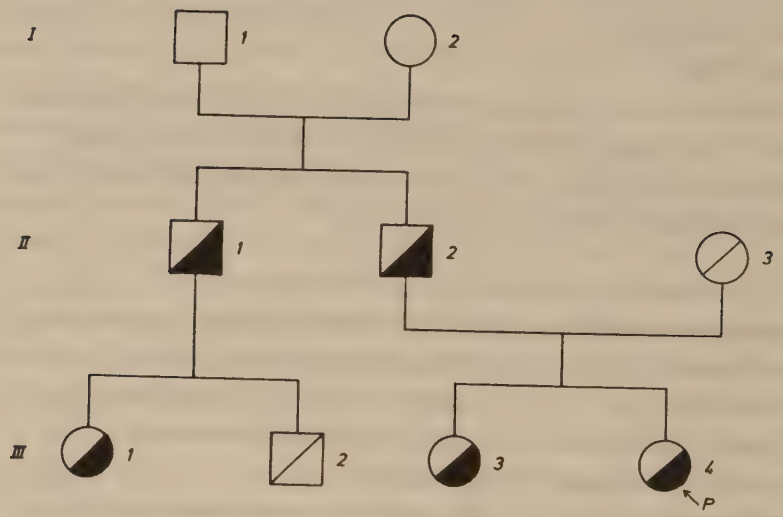
Die Mitosen wurden mit Ölimmersion bei 100-facher Vergrößerung und automatischer Belichtung auf Ilford - FP4 - Film fotografiert.

Aus einem Positivabzug des Bildes wurden dann die Chromosomen einzeln ausgeschnitten, nach ihrer Größe und Morphologie geordnet (internationale Übereinkunft bei der Pariser Nomenklaturkonferenz 1971) und aufgeklebt.

Das Bild der so geordneten Chromosomen stellt dann das Karyogramm dar.

4. ERGEBNISSE

4.1 Stammbaum der Familie



□ ○ : Chromosomal nicht untersucht

◪ ⊘ : normaler Karyotyp

◪ ◕ Balancierte Translokation 1/9

4.2 Familiengeschichte

zu II_1 : 45- jähriger Onkel des erkrankten Mädchens, Bruder des Vaters, immer gesund gewesen, Angestellter, 2 Kinder (s. III_1 u. III_2)

zu II_2 : 39-jähriger Mann, Vater der Probandin, immer gesund gewesen, 1953 - 1972 Beruf als Former (mit starker Hitzeeinwirkung), jetzt als Stromableser tätig. Die Mutter hatte 12 Geschwister, davon 5 im Säuglingsalter gestorben (3 an Krämpfen, 2 an Diphtherie).
Der Vater hatte 2 Geschwister, 1 Bruder mit 20 an Pneumonie gestorben.
Familie stammt aus Pommern. Proband selbst hat einen Bruder (s. II_1)

zu II_3 : 36-jährige gesunde Frau, bis zu ihrer Heirat (mit II_2) Kaufmännische Angestellte, 3 Geschwister, 1 Schwester an Diphtherie gestorben, 1 Bruder mit 6 Kindern (dabei 1 Junge mit Sprachstörungen), 1 Bruder mit 1 Kind.
1974 Geburt einer gesunden Tochter (s. III_3).
1977 Geburt der erkrankten Tochter (s. III_4).
Keine Aborte, Schwangerschaften sind jeweils schnell eingetreten, Schwangerschaftsverläufe normal, keine Medikamente und Strahlenexposition.
Mutter hatte 6 Geschwister, davon 1 Bruder mit 28 an Nierenerkrankung gestorben, keine Aborte in der Familie, Geschwister mit zahlreichen gesunden Kindern. Vater mit 9 Geschwistern, davon 2 an Tbc gestorben, 1 Bruder im Kindesalter verstorben (Todesursache unbekannt).

zu III_1 : 22-jährige Tochter zu II_1, verheiratet, Bankangestellte, angeborener Nystagmus und Grauer Star, angeblich wegen Grippe der Mutter in der Schwangerschaft.

zu III_2 : 16- jähriger Sohn zu II_1, Schüler, auffälliges Äußeres (Hochwuchs, Arachnodaktylie, asthenischer Typ)

zu III_3 : 3- jähriges gesundes Mädchen, 1974 geboren, Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Postnatalperiode unauffällig.

zu III_4 : erkranktes Mädchen, 1977 geboren (s. Fallbeschreibung)

4.3 Cytogenetischer Befund

Mit der vorstehend geschilderten Methode wurden zunächst 10 Objektträger mit insgesamt 45 Metaphaseplatten untersucht.

Ergebnis: In allen Mitosen fand sich ein weiblicher, numerisch normaler Chromosomensatz von 46 Chromosomen (Fall 1088).
Bei der Erstellung des Karyotyps zeigte sich aber nun, daß es sich hier eindeutig um eine balancierte Translokation handelte. In allen ausgezählten Mitosen war nur ein typisches A_1 - Chromosom vorhanden, während bei dem zweiten, welches ohne Zweifel in allen Fällen diagnostiziert werden konnte, eine Defizienz vorlag, hervorgerufen durch einen Bruch etwa in der Mitte des kurzen Armes.
Dieses Bruchstück war eindeutig auf den langen Arm eines C_9 - Chromosoms transloziert.
Es handelt sich demnach um den Karyotyp 46,XX t (1p-;9q+), wobei auf Grund der cytogenetischen Analyse eine ganz exakte Lokalisation der Bruchstellen nicht möglich war.
Ausgehend von der Annahme, daß es sich hier um eine einfache reziproke Translokation handelt, dürfte die Interpretation 46,XX t (1 ; 9) (p34 ; q33) am wahrscheinlichsten sein.

Da der Phänotyp und Gesundheitszustand der Eltern, wie auch der dreijährigen Schwester in keiner Weise einen Hinweis auf eine familiäre Belastung gaben, lag die Vermutung einer Spontan- oder Neumutation zunächst sehr nahe.
Weil aber auch bei unauffälliger Familienanamnese mit familiären Translokationen gerechnet werden muß, wurde nun auch noch der Chromosomensatz der Eltern nach dem gleichen Verfahren bestimmt.

Bei der Mutter (Fall 426) handelte es sich um einen normalen weiblichen Chromosomensatz 46,XX mit keinerlei Auffälligkeiten. Analysiert wurden hier 15 Mitosen.
Bei der Analyse des väterlichen Karyotyps (Fall 427) ergab sich jedoch die gleiche chromosomale Fehlkonstellation wie im Fall der Tochter: 46,XY t (1 ; 9).
Auch eine Wiederholung der cytogenetischen Untersuchung einige Wochen später brachte das gleiche Ergebnis.

Da jetzt doch eine familiäre Translokation vorlag, obwohl jeglicher sonstiger Hinweis auf eine Aberration fehlte, erfolgte ebenfalls eine Chromosomenuntersuchung bei der zweiten, 3 Jahre zuvor geborenen und phänotypisch ebenso gesunden Tochter (Fall 433).
Bei der Schwester wurde die gleiche Translokation wie beim Vater und dem erkrankten Mädchen gefunden .

Die interessante Frage, ob auch die Translokation des Vaters als ererbt anzusehen oder de novo entstanden ist, konnte direkt nicht geklärt werden, da beide Elternteile verstorben sind.

Weil aber die bisher gewonnenen Ergebnisse sehr auf die familiäre Belastung hindeuteten, wurde die Untersuchung auf die Verwandten väterlicherseits ausgedehnt:

Hier existiert noch ein Bruder, der zwei Kinder hat, ein Mädchen und einen Jungen.

Auch in dieser Familie ist die gleiche Translokation vorhanden.
Translokationsträger sind hier sowohl der Vater (Fall 441) als auch die ältere Tochter (Fall 1247).

Damit ist indirekt festgestellt, daß die Translokation auch in der großelterlichen Generation vorhanden war.
Bei dem Sohn ergab sich ein normaler Chromosomenbefund, obwohl sein Habitus und sein ganzes Auftreten an ein Klinefelter- oder Marfan - Syndrom denken ließen.

4.4 Karyotypanalysen und Karyogramme

Tabelle 1: Ergebnis der Karyotypanalysen

Stamm-baum Nr.	Fall Nr.	Anzahl analysierter Mitosen	Karyotyp	Mißbildungen
II_1	441	20	46,XY t(1;9)	-
II_2	427	32	46,XY t(1;9)	-
II_3	426	15	46,XX	-
III_1	1247	22	46,XX t(1;9)	Nystagmus, Grauer Star
III_2	442	30	46,XY	-
III_3	433	25	46,XX t(1;9)	-
III_4	1088	45	46,XX t(1;9)	schlechte Entwicklung Herzfehler, geistige u. statomotorische Retardierung

Abbildungen 7 - 12 (nächste Seiten): Typische Karyogramme der Untersuchten

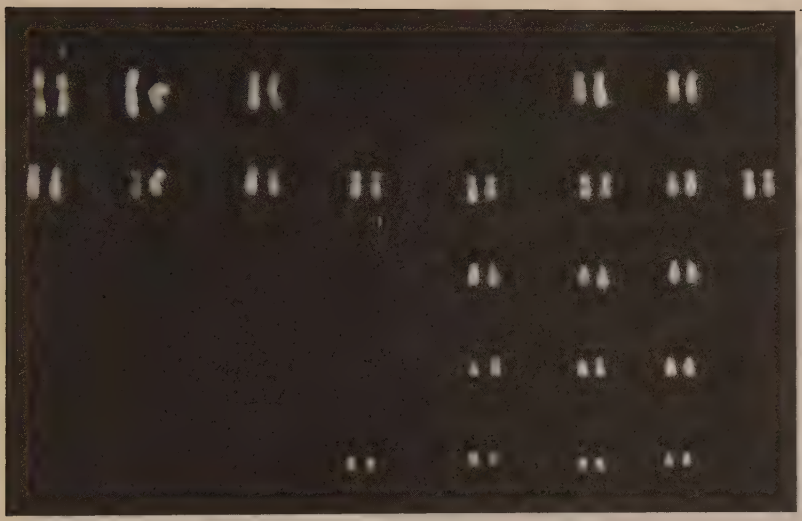


Abb. 7

Karyogramm (Fall - Nr. 1088), die Translokationschromosomen sind durch Pfeile gekennzeichnet. Färbung: Quinacrin - Mustard, ca. 3000- fache Vergrößerung

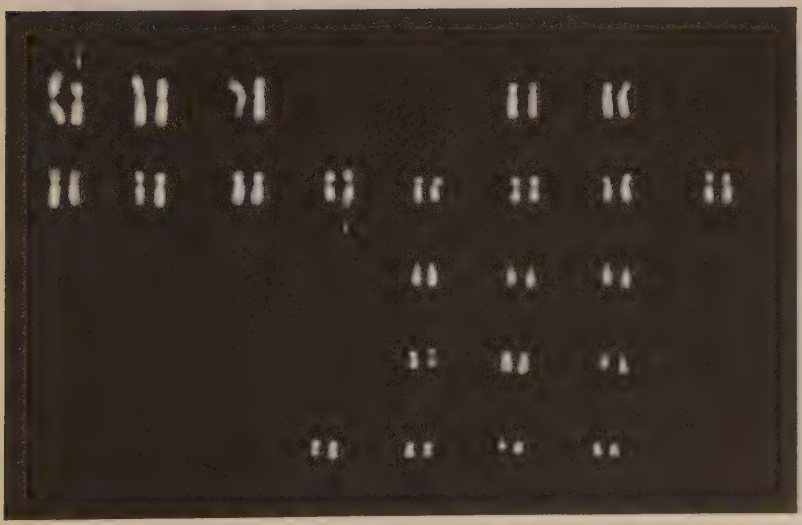


Abb. 8

Weiteres typisches Karyogramm (Fall - Nr. 1088). Färbung und Vergrößerung siehe oben

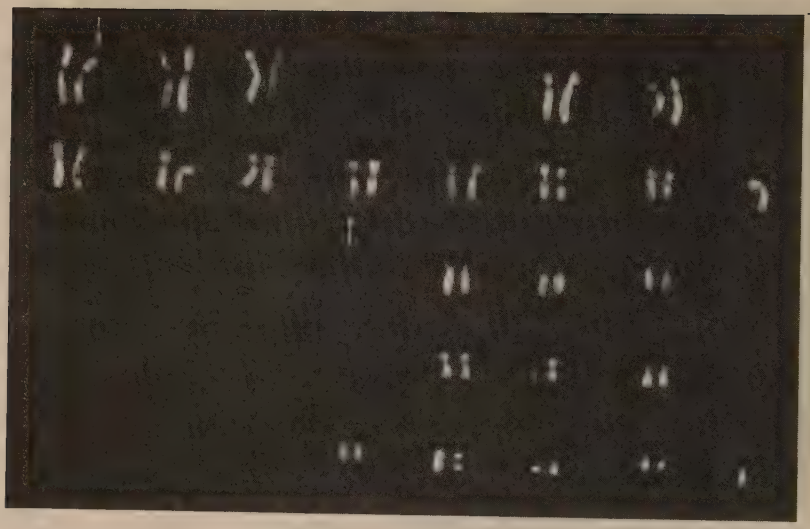


Abb. 9

Karyogramm (Fall - Nr. 427) Vater der Probandin. Färbung: Quinacrin - Mustard, ca. 3000- fache Vergrößerung

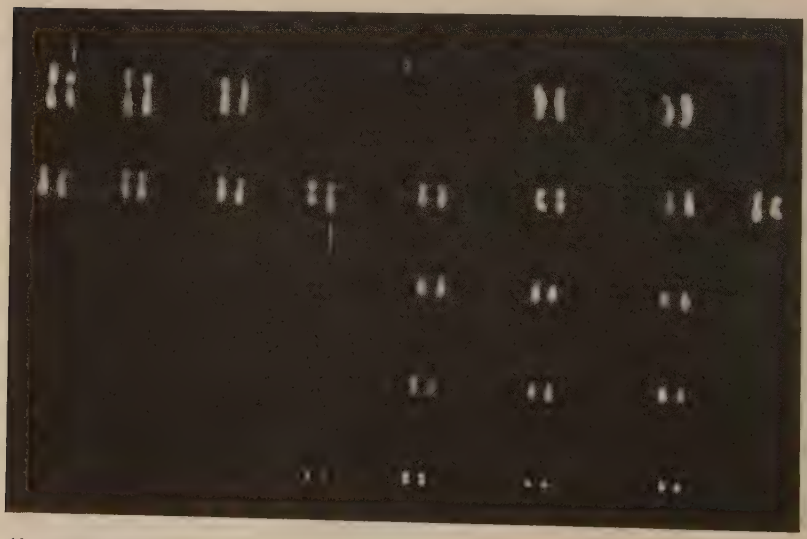


Abb. 10

Karyogramm (Fall - Nr. 433) Schwester der Probandin. Färbung u. Vergrößerung s.o.

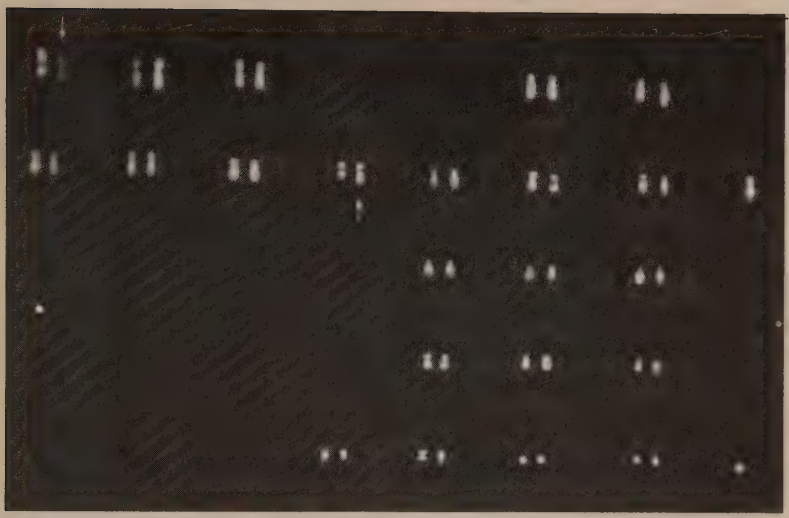


Abb. 11

Karyogramm (Fall - Nr. 441) Onkel der Probandin (Bruder des Vaters).
Färbung und Vergrößerung wie vorstehend

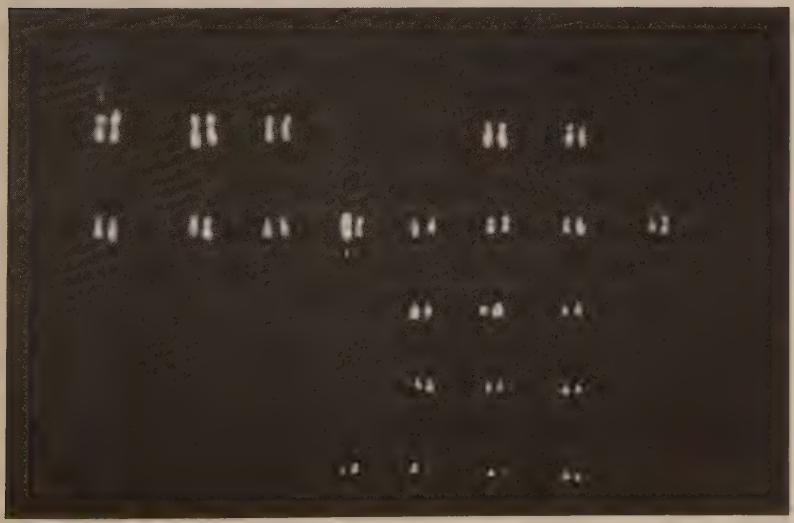


Abb. 12

Karyogramm (Fall - Nr. 1247) Kousine der Probandin. Färbung u. Vergrößerung s.o.

5. BESCHREIBUNG DER RELEVANTEN CHROMOSOMEN

5.1 Chromosom Nr. 1

Das Chromosom Nr. 1 ist per definitionem das größte Chromosom des Karyotyps.

- Es ist ein Chromosom, welches sich offensichtlich in der Phylogenese sehr konservativ verhalten hat und bei den Primaten wenig verändert wurde
- Es ist das Autosom mit der größten Anzahl bisher bekannter Genorte
- Bisher konnten keine präzisen klinischen Krankheitsbilder mit ihm verbunden werden

Von der Evolution her gesehen ist das Chromosom Nr. 1 relativ beständig. Es ist vergleichbar mit dem des Schimpansen, des Gorillas und des Orang-Utans und stimmt mit ihm, bis auf den Bezirk des konstitutiven Heterochromatins, der beim Menschen breiter ist, in seinem Bandenmuster praktisch überein.

Die Genkarte des Chromosoms Nr. 1 ist verhältnismäßig gut erforscht und zeigt eine relativ große Genortdichte. Annähernd 20 Loci, darunter der für den Rhesusfaktor, wurden mit mehr oder weniger großer Genauigkeit lokalisiert (Mc Kusick u. Ruddle, 19 Mittels Zellhybridisation konnten vier davon ebenfalls beim Schimpansen gefunden werden: Enolase (ENO-1), Adenylat-Kinase-2 (AK-2), Phosphoglucomutase-1 (PGM und Peptidase-C (PEP-C) (Finaz et al., 1973).

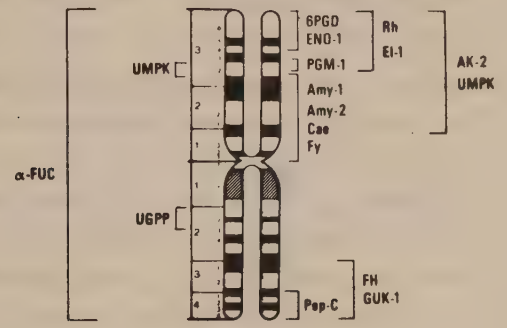
Numerische und auch grobe strukturelle Aberrrationen des Chromosoms Nr. 1 bedeuten wohl in der Regel einen Letalfaktor. Komplette Trisomien wurden bei Lebenden nie gefunden, ebensowenig Monosomien. In einigen wenigen Fällen von spontanen Frühaborten sind sie nachgewiesen worden (de Grouchy et al., 1977). Daneben kennt man aber bereits eine größere Anzahl, die Träger einer Strukturanomalie sind. Diese ist dann entweder durch Translokation, Deletion oder andere Vorgänge hervorgerufen worden (Andrle et al., 1978). Allein Borgaonkar (1979) führt 102 verschiedene Strukturstörungen des Chromosoms Nr. 1 auf.
Bis jetzt sind bei Lebenden nur Aberrationen von Teilen des Chromosoms Nr. 1 gefunden worden, z.B. eine partielle Trisomie 1q (Norwood, 1974). Neben diesen mit Gen - Überschuß sind auch Fälle mit Gen - Verlust bekannt (Aarskog, 1968), außerdem an Bruchenden wieder vereinigte Chromosomen, sogenannte Ringchromosomen.

Bei sehr uneinheitlichen Körperbefunden findet sich aber immer ein Schwachsinn.

Wie bei allen Chromosomen mit Sekundärkonstriktion weist auch das Chromosom Nr. 1 einen Polymorphismus auf: die Länge des Heterochromatin enthaltenden Abschnitts unterliegt einer deutlichen individuellen Schwankung. Diese Eigenschaft ist jedoch nicht generell als pathologisch zu betrachten (Gardner et al., 1974). Sie erweist sich als dominant und erlaubt somit Linkage - Studien. Im Falle des vorliegenden Chromosoms haben diese die Lokalisation des Duffy - Blutgruppensystems (FY) ermöglicht.

Die Genkarte

Abb. 13



6 PGD	6-Phosphogluconatdehydrogenase
ENO-1	Enolase-1 (Phosphopyruvathydratase, PPH)
PGM-1	Phosphoglucomutase-1
Amy-1	Amylase (Speichel)
Amy-2	Amylase (Pankreas)
Cae	Cataracta zonularis
Fy	Duffy - Blutgruppe
UMPK	Uridinmonophosphatkinase
Rh	Rhesusfaktor
EL-1	Elliptozytose
AK-2	Adenylatkinase-2
Pep-C	Peptidase-C
FH	Fumarathydratase
GUK-1	Guanylatkinase-1
UGPP	Uridylphosphat-glucose-pyrophosphorylase
α-FUC	alpha-L-fucosidase

und: AdV12-CMS-1p u. q, Sc, RN5S (nicht eingezeichnet)

(entnommen: Atlas des maladies chromosomiques, de Grouchy, J. et al., 1977)

5.2 Chromosom Nr. 9

Dieses Chromosom gehört in die C - Gruppe, in der erst seit etwa 1970 eine eindeutige Unterscheidungsmöglichkeit und Einordnung der Chromosomen durch die Verfeinerungen der Bandenfärbungen gegeben ist.
Es ist relativ submetazentrisch mit einem Zentromerindex von ca. 27 - 35.

- Das Chromosom Nr. 9 ist während der Evolution sehr instabil gewesen
- Die Anzahl der Genlokalisationen auf diesem Chromosom ist noch sehr gering, dennoch sind die wenigen schon bekannten Genorte überaus wichtig, da sie die Gene für die ABO - Blutgruppe, die Adenylat-Kinase-1 (AK-1) und das Gen für die Osteo - onicho - Dysostose (Nail patella) enthalten
- Mehrere definierte Krankheitsbilder, die mit diesem Chromosom verbunden sind, sind bekannt. Die Pathologie umfaßt unter anderem die Trisomie 9p, die Monosomie 9p und die Trisomie 9q. Von Bedeutung sind wohl auch die C - Banden und der sogenannte Heterochromatische Block

Beim Gorilla und Orang-Utan ist das Chromosom Nr. 9 akrozentrisch, beim Schimpansen metazentrisch und, wie beschrieben, submetazentrisch beim Menschen. Wie beim Chromosom Nr. 1 findet sich auch hier eine juxtazentrische Sekundärkonstriktion.

Obwohl ebenfalls ein Polymorphismus der Sekundärkonstriktion vorhanden ist, gelang es der genetischen Familienforschung bis heute noch nicht, einen Zusammenhang zwischen dieser Stelle und einem genetischen Marker zu finden. Dagegen ist es gelungen, das Gen für die Adenylat-Kinase-1 und die Koppelungsgruppe ABO - Nail patella-Adenylat-Kinase-1 auf diesem Chromosom zu lokalisieren. Diese Lokalisation konnte in vivo durch Studien an partiellen Trisomien für unterschiedliche Regionen des Chromosoms Nr. 9 präzisiert werden.

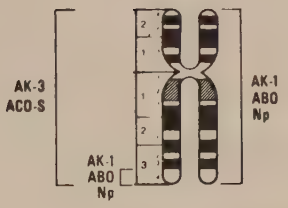
Im Gegensatz zum Chromosom Nr. 1 sind mit diesem Chromosom mehrere klinische Syndrome eng verbunden.
Das wichtigste ist wohl die Trisomie 9p, die ein relativ häufiges Syndrom zu sein

scheint. Bekannt sind ebenfalls die Monosomie 9p in quasi negativer Ergänzung zur Trisomie, sowie die komplette Trisomie 9, Ringchromosomen und die partielle Trisomie 9q.

Von großer Bedeutung ist weiterhin die Tatsache, daß es sich hier um ein Chromosom handelt, welches an der Veränderung, die im Verlauf der chronisch myeloischen Leukämie schließlich das Philadelphia - Chromosom, Ph^1, hervorruft, beteiligt ist. Die Translokation des Chromosoms Nr. 22, die ja zum Philadelphia-Chromosom führt, erfolgt nämlich vorzugsweise auf den distalen Teil des langen Armes des Chromosoms Nr. 9: t(9q+;22q-).

Die Genkarte

Abb. 14



AK-1	Adenylat-Kinase-1
ABO	ABO - Blutgruppensystem
Np	Osteo-onicho-Dysostose (Nail Patella)
AK-3	Adenylat-Kinase-3
ACO-S	Aconitase-S

(entn.: Atlas des maladies chromosomiques, de Grouchy, J. et al., 1977)

6. DISKUSSION

6.1 Chromosomale Aberrationen

Es ist eigentlich bemerkenswert, daß Vorrichtungen beim Menschen, wie die Meiose mit ihren zwei Phasen und auch die Vereinigung von zwei Gameten zur Zygote und deren Wachstum mittels unzähliger Teilungsschritte so gut und reibungslos funktionieren, und daß die Prozesse der Zellteilung die ordnungsgemäße Verteilung der Chromosomen und damit des genetischen Materials von einer Generation auf die nächste mit großer Sicherheit garantieren.

So darf es deshalb andererseits auch nicht überraschen, daß es bei diesen Vorgängen schon einmal zu Störungen kommt, hervorgerufen durch Irrtümer während der Zellteilung und Veränderungen in der Chromosomenstruktur, woraus dann Zellen und Individuen mit abnormer Anzahl oder Morphologie resultieren.
Es hat sich gezeigt, daß beim Menschen im Prinzip alle chromosomalen Aberrationen, die von Untersuchungen an Pflanzen und Tieren bekannt waren, als angeborene Störungen zu finden sind, so Deletionen, Translokationen, Inversionen, Duplikationen einzelner Chromosomenteile, was zu Extrasegmenten oder einzelnen Fragmenten führt, Aneuploidie und schließlich vollständige Polyploidien (Züblin, 1969).

Faktoren, die Aberrationen hervorrufen, sind sicherlich vielfältig, doch sind zur Zeit noch keine endgültigen und an größeren Kollektiven überprüften Aussagen möglich.

Neuerliche Untersuchungen haben gezeigt, daß solche Abweichungen vom Normalen viel häufiger vorkommen als allgemein erwartet wird. Nach Schätzungen liegt eine sichtbare Chromosomenabnormalität in 4 - 5 Fällen pro 1000 Geburten vor (Carr, 1965; Ammermann, 1971). Die Häufigkeit bei Spontanaborten liegt, wie schon vorher ausgeführt, sogar bei 1 : 5.
In einer anderen Studie wurde geschätzt, daß 20 % der Spontanaborte, 25 % der Frauen mit primärer Amenorrhoe, 11 % der subfertilen Männer und ungefähr 6 % der Menschen mit geistigen Defekten Chromosomenaberrationen haben (Ferguson Smith, 1965). Autosomale Aberrationen treten bei Kindern, die in ihrer Entwicklung zurückgeblieben sind, 5 mal häufiger auf, als bei anderen Neugeborenen (Funderburk et al., 1977).

Wenn man bedenkt, daß fast die gesamten Kenntnisse der menschlichen Chromosomenstörungen erst seit 1959 erworben wurden, widerspricht es nicht der Realität, zu behaupten, daß hier zunächst nur der Anfang gemacht wurde, und daß auf diesem Gebiet noch viel Erforschenswertes vor uns liegt.

Es ist jedoch in jedem Fall schon jetzt klar, daß Chromosomenstörungen als bedeutende Ursachen für Entwicklungsstörungen in betracht gezogen werden müssen.

Die Gesamtheit der Chromosomenaberrationen kann in zwei große Gruppen unterteilt werden.

6.1.1 Genomanomalien (= numerische Chromosomenaberrationen)
Hierbei handelt es sich um Abweichungen von der normalen Chromosomenzahl, die für die Zellen eines bestimmten Individuums charakteristisch sind.
Wenn die Chromosomen in Multiplen eines normalen haploiden Chromosomensatzes vorliegen, spricht man von Euploidie. Alle Ploidiestufen über der diploiden, wie sie in allen normalen Körperzellen des Menschen vorliegt, bezeichnet man als polyploid.

Beim Menschen sind Triploidie und Tetraploidie gefunden worden, doch sind sie immer letal, wenn nicht das betreffende Individuum ein Mosaik aus polyploiden und normalen diploiden Zellen aufweist.
Genomanomalien, bei denen einzelne Chromosomen überzählig sind (Hyperploidie) oder fehlen (Hypoploidie) nennt man Aneuploidien. Aneuploide Zygoten sterben in der Regel im frühen Embryonalzustand ab, doch können sie in Einzelfällen auch mit dem Leben vereinbar sein, führen dann aber fast immer zu körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen und Ausfallserscheinungen.

Aneuploidien beruhen auf einer Fehlverteilung der Chromosomen während der Meiose (meiotische Non - disjunction) oder während der ersten postzygotischen Mitose (mitotische Non - disjunction) (Valentine, 1966).

6.1.2 Chromosomenanomalien (= strukturelle Chromosomenaberrationen)
Unter den strukturellen Chromosomenaberrationen werden im allgemeinen Änderungen verstanden, die mikroskopisch sichtbar sind.
Auf Grund der modernen Technik und der Auswertung von Metaphasechromosomen mit Hilfe von elektronischen Datenverarbeitungsanlagen wird die Grenze zwischen den mikroskopisch nicht mehr sichtbaren Mutationen und den Aberrationen immer weiter verschoben, so daß man von einem kontinuierlichen Übergang sprechen muß.

Immer jedoch sind bei dieser Art von Chromosomenaberrationen einzelne oder auch mehrere Chromosomen durch Umbauvorgänge verändert.

Je nach Art des Umbaus unterscheidet man vier Gruppen:

1) Inversion

Bei einer Inversion handelt es sich um die Drehung eines Chromosomenstückes innerhalb des zugehörigen Chromosoms um 180°. Hierzu sind zwei Bruchereignisse innerhalb des Chromosoms nötig. Das herausgebrochene Stück wird umgekehrt wieder in die Bruchstelle eingebaut. Je nachdem, ob das herausgebrochene Stück die Zentromerregion trägt oder nicht, spricht man von perizentrischen oder parazentrischen Inversionen. Beide Inversionen sind beim Menschen bekannt, jedoch sind, besonders mit Hilfe von speziellen Bändertechniken, bisher mehr perizentrische Inversionen gefunden worden, wohl weil sie einfacher zu erkennen sind (Hauksdottir et al., 1972; Mc Dermott, 1975). Sie scheinen aber häufiger vorzukommen als bisher angenommen. Ihre Bedeutung ließ sich lange nicht genügend abschätzen. Bis vor kurzem war es noch eine offene Frage, ob diese perizentrischen Inversionen als Ursache von Fehlbildungen anzusehen sind, Atkin u. Baker (1977) beobachteten eine signifikant höhere Erkrankungsrate an Malignomen, oder aber einfach geringfügige Abweichungen vom normalen Karyotyp bedeuten, ohne Krankheitswert zu haben, etwa im Sinne eines Polymorphismus (Moorhead, 1976).
Heute werden sie eindeutig den strukturellen Chromosomenaberrationen zugeordnet, das Risiko für die Entstehung unbalancierter Formen ist definiert und die Indikation zur pränatalen Chromosomenanalyse auch hinreichend begründet.

2) Duplikation

Unter Duplikation versteht man das doppelte Auftreten ein und desselben Chromosomensegments im haploiden Chromosomensatz. Hierbei handelt es sich also um ein herausgebrochenes Fragment, welches in das homologe Chromosom eingebaut wurde, so daß ein Chromosomenabschnitt zweifach vorhanden ist.

3) Deletion

Von Deletion spricht man bei einem Chromosomenstückverlust. Hierbei wird ein

interskalares Fragment aus einem Chromosom herausgebrochen. Dadurch entsteht immer ein zentrisches und ein azentrisches Stück. Die an das Fragment angrenzenden Flächen verschmelzen wieder miteinander und bilden ein kleineres Chromosom. Das zentromerlose Fragment geht in der Regel während des weiteren Mitose- und Meioseverlaufs verloren, da die Ansatzstelle für die Spindelfaser fehlt. Der damit verbundene Verlust von genetischem Material führt häufig bereits im heterozygoten Zustand zum Tode. Wenn diese Deletionen andererseits auch nicht immer die Lebensfähigkeit verhindern, so führen sie dann doch häufig zu Mißbildungen und Dysplasiesyndromen, z.B. Cri - du - chat - Syndrom.

Ein terminaler Stückverlust wird als Defizienz bezeichnet.

Ein Ringchromosom kann durch Verschmelzen der beiden Bruchflächen bei doppelter Defizienz entstehen.

4) Translokation

Translokationen sind, allgemein gesprochen, chromosomale Strukturveränderungen, in deren Verlauf entweder ein Chromosomensegment in einer neuen Lage im gleichen Chromosom eingebaut oder auf ein anderes übertragen wird. Sie entsteht also, wenn ein Chromosomenabschnitt nach einem Bruch an eine andere Stelle im Genom gelangt.
Es können auch zwei Segmente zwischen homologen oder inhomologen Chromosomen wechselseitig ausgetauscht werden. Dieser wechselseitige Austausch von Sequenzen zweier Chromosomen führt zu einem balancierten Zustand, den gesamten Vorgang nennt man reziproke Translokation. Häufig wird der Terminus Translokation ausschließlich in diesem Sinne verstanden, da man annimmt, daß ihr Zustandekommen immer zwei Brüche voraussetzt, einen in jedem Chromosom. Die Gesamtzahl der Chromosomen bleibt dabei erhalten.
Bei diesen Translokationen kann nach dem Austausch der Fragmente jedes der beteiligten Chromosomen noch ein Zentromer besitzen, so daß weiteren normalen mitotischen Zellteilungen nichts im Wege steht. Ist aber ein Translokationschromosom aus zwei Fragmenten hervorgegangen, die beide ein Zentromer enthalten, wobei dann natürlich das reziproke Translokationschromosom kein Zentromer mehr aufweist, kommt es zu einem Verlust des "azentrischen"

Chromosoms, zur Brückenbildung und schließlich zum Zerreißen des dizentrischen Chromosoms im Verlauf der Meiose oder zur Inaktivierung des 2. Zentromers. Diese Zelle ist nicht stabil, und der Effekt in der Regel letaler Natur. Stabile reziproke Translokationen sollten dagegen normalerweise keine physiologischen Folgen für den Phänotyp haben, weil die Gen - Dosis ja die selbe geblieben ist, nur die Anordnung in den Koppelungsgruppen wurde verändert. Die seltenere, nicht reziproke Translokation (Insertion oder Transposition) setzt immer drei Brüche voraus.
Ein anderer Typ ist die interne Translokation (engl.: "shift"), bei der ein Chromosomenabschnitt in einen anderen Teil desselben Chromosoms inseriert wird. Dieses Rearrangement erfordert ebenfalls drei Brüche.

Ein Sonderfall der reziproken Translokation ist die Robertson'sche Translokation oder zentrische Fusion. Sie spielt sich hauptsächlich zwischen zwei akrozentrischen Chromosomen ab (D - und/oder G - Gruppe).
Die Brüche ereignen sich hierbei sehr nahe am Zentromer. Danach verbinden sich die freien Arme zu einem langen meta- oder submetazentrischen Chromosom und einem kleinen zentrischen Fragment. Das zentrische Fragment geht normalerweise verloren. Die Träger solcher Translokationen haben also nur noch 45 Chromosomen, wobei ihnen das genetische Material der kurzen Arme zweier akrozentrischer Chromosomen fehlt. Diese Reduktion der Chromosomenzahl und der Genverlust haben jedoch anscheinend keine Auswirkung auf den Phänotyp. Offenbar ist der genetische Informationsgehalt der kurzen Arme so gering, daß auch ohne ihn eine normale Entwicklung ablaufen kann (Daniel et al., 1976).

6.2 Mögliche Gametenkombinationen

Wie schon erwähnt, ist die balancierte Translokation für seinen Träger ohne genetische Konsequenz. Die von ihm produzierten Gametentypen können jedoch ein Zuviel oder Zuwenig an Chromosomensegmenten aufweisen, so daß es bei der Fertilisation mit normalen Gameten zur nicht - balancierten Zygote kommt.

Normale homologe Chromosomen paaren in der Meiose und bilden dabei Bivalente. Translokationschromosomen paaren nicht nur mit ihrem normalen homologen Chromosom, sondern für die translozierten Abschnitte mit dem homologen Partner des jeweils zweiten

Translokationschromosoms. Jedes der zwei an einer typischen reziproken Translokation beteiligten Chromosomen besitzt Abschnitte, die Segmenten auf zwei anderen Chromosomen homolog sind. Dies bedeutet, daß eine vollständige Synapse aller homologen Abschnitte während der meiotischen Prophase bei reziproken Translokationen nur unter Bildung eines kreuzförmigen Tetravalents, bzw. Trivalents bei einer zentrischen Fusion, möglich ist. Hierdurch ist die exakte Aufteilung der homologen Chromosomen auf die Tochterzellen nicht mehr sichergestellt. Es kommt u.a. zur Bildung von Gameten mit einem Chromosomensatz, der nicht mehr balanciert ist, d.h. zur Ausbildung von Monosomien und Trisomien.

Der Anteil der Gameten, die balancierte oder unbalancierte Chromosomensätze enthalten, hängt wiederum einerseits davon ab, auf welche Weise sich die Chromosomen des Tetravalents trennen und andererseits auch von der Lage der Chiasmata im Tetravalent.

Für die paarweise Verteilung der Chromosomen eines Tetravalents auf die entgegengesetzten Spindelpole gibt es drei Möglichkeiten (Levitan et al., 1971).

1) Die Alternativverteilung: Hierbei werden die Zentromere der Chromosomen des Tetravalents abwechselnd auf beide Pole verteilt. Die dabei gebildeten Gametenarten haben beide balancierte Chromosomensätze, wobei die eine Hälfte der Gameten völlig normal ist, die andere die reziproke Translokation trägt. Dieses ist der einzige Weg, bei dem euploide Gameten produziert werden können.

2) Die Adjazent-1-Verteilung: Bei dieser Verteilung wandern homologe Zentromere enthaltende Chromosomen zu entgegengesetzten Zellpolen.

3) Die Adjazent-2-Verteilung: Hier wandern die Chromosomen zum selben Pol.

Aus beiden Adjazent-Verteilungen können nur unbalancierte (aneuploide) Chromosomensätze resultieren.

Eine Änderung dieses normalen Verteilungsmusters kann entstehen, wenn es zu einem Crossing - Over in den interstitiellen Abschnitten eines Tetravalents kommt, d.h. zwischen den Orten der Translokation und dem Zentromer.
Dies führt zur Ausbildung gleicher Anteile von balancierten und unbalancierten Gameten, wenn sich eine Alternativ- oder Adjazent-1-Verteilung anschließt.
Neue Arten unbalancierter Gameten entstehen bei einer Adjazent-2-Verteilung.

Bei einer balancierten Translokation können folgende Gametenkombinationen mit ihren verschiedenen Konsequenzen für die Nachkommen in Betracht kommen:

1) Individuen mit normalem Chromosomensatz, phänotypisch normal

2) Balancierte Träger der reziproken Translokation, phänotypisch ebenfalls normal

3) Phänotypisch auffällige Individuen mit nichtbalanciertem Karyotyp, die für bestimmte Chromosomenabschnitte monosom, für andere trisom sind.

Bei reziproken Translokationen können immer zwei Formen unbalancierter Karyotypen auftreten: die partielle Monosomie und die partielle Trisomie.
Während Monosomien größerer Chromosomenabschnitte häufiger letal sind (sog. Minusvariation), sind partielle Trisomien für verschiedene Chromosomen als charakteristische Syndrome bekannt.

Obwohl die Anzahl der möglichen Translokationen auf den ersten Blick als scheinbar unbegrenzt anmutet, und auch schon die verschiedensten Kombinationsmöglichkeiten beim Menschen gefunden wurden, können offensichtlich bestimmte Translokationen leichter entstehen und besser überleben als andere. So fanden Ford und Clegg (1969) die meisten Fälle bei akrozentrischen und annähernd akrozentrischen Chromosomen. Lenz (1976) berichtet von 129 Fällen, unter denen Chromosomen der Gruppen G, D, E und B am häufigsten beteiligt sind. Da auch hier die typischen Deletionen und Trisomien zu finden sind, kommt Lenz zu der Auffassung, daß "deren genetisches Material also anscheinend nicht von gleicher vitaler Bedeutung wie das anderer Chromosomen ist".

6.3 Literaturvergleich

Die reziproke Translokation ist in der Cytogenetik ein bekanntes Phänomen. Sie kann durch mehrere Generationen hindurch von phänotypisch unauffälligen Translokationsheterozygoten übertragen werden. Die Translokation wird erst manifest in abnormen Nachkommen, in denen nur eines der beiden Chromosomen, die in die Translokation einbezogen sind, vorhanden ist (Garett et al., 1975) oder zufällig bei Screening - Untersuchungen gefunden. Solche Individuen haben eine partielle Trisomie für das eine Chromosom und eine Deletion des anderen, Wittkowski et al., 1976.

Nachdem im Jahre 1959 Turpin et al. erstmals eine D/G - Translokation bei einem Kind mit verminderter Intelligenz und geringfügigen Fehlbildungen im Bereich der Wirbelsäule nachgewiesen hatten, wurde in zunehmendem Maße deutlicher, daß Translokationen eine der am häufigsten zu beobachtenden Arten von Chromosomenanomalien sind, die man beim Menschen findet.
Der überwiegende Teil der Chromosomenbeobachtungen beruhte bis jetzt auf Präparationen von mitotischen Zellen. Unter Verwendung dieses Materials wurden zunächst nur solche Translokationen aufgedeckt, die den Austausch von Chromosomensegmenten unterschiedlicher Länge mit sich zogen; d.h. es handelte sich immer um einen ungleichen Austausch.
Seit Einführung der Chromosomenbänderung kann man auch gleich große Stücke erkennen, doch dürften auch solche Rearrangements immer noch nur einen Teil der tatsächlich vorkommenden Translokationen einschließen. Diejenigen Translokationen, und das sind möglicherweise die größere Anzahl, bei denen sich die Translokationsabschnitte nicht im Bandenmuster unterscheiden, kann man nicht nachweisen.
Court Brown (1967) schätzte, daß ungefähr 0,5 % der Erwachsenenbevölkerung Träger irgendeiner Form von struktureller Heterozygotie der Autosomen sind.
1969 veröffentlichten Court Brown und Smith die Befunde von 4833 Personen, deren Chromosomen in Edinburgh untersucht worden waren, und die als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung gelten dürfen. In dieser Population wurden 14 mit einer autosomalen Strukturanomalie gefunden, darunter waren 12 Translokationen.
Jacobs (1972) nennt eine Inzidenz von 0,25 %.

Translokationen sind von allen Chromosomen bekannt. Es hat sich aber gezeigt, daß nicht alle gleichmäßig daran beteiligt sind. Selten anzutreffen sind Chromosomen der Gruppe F, die Chromosomen Nr. 16 und 17, ebenso Translokationen der Autosomen mit den Geschlechtschromosomen X und Y.

Dannenberg (1974), der Untersuchungen über die Häufigkeit, Verteilung und Lokalisation morphologischer Aberrationen an 1694 pathologischen Karyotypen durchführte, kam zu dem Ergebnis, daß die meisten Anomalien auf Translokationen zurückzuführen seien (69,42 %), und daß die Lage des Zentromers und damit die Struktur des Autosoms für die Aberrationshäufigkeit entscheidend ist.

Bis jetzt wurde eine große Anzahl von Translokationen mit unterschiedlichster Chromosomenbeteiligung und verschiedenartigster phänotypischer Ausprägung entdeckt und beschrieben. Ebenso fand man Familien, in denen über mehrere Generationen eine Translokation balanciert vererbt wurde, ohne daß jemals Träger unbalancierter Translokationen geboren wurden (Nielsen et al., 1976; Jacobs et al., 1970). Eine Erklärung dafür mag die Tatsache sein, daß praktisch oft mehr Translokationsträger vorkommen, obwohl theoretisch ein Verhältnis von 1 : 1 zwischen Translokationsträgern und Individuen mit normalem Karyotyp besteht.

Auch Translokationen mit Beteiligung des Chromosoms Nr. 1 sind schon häufiger beschrieben worden.

Das Vorkommen einer speziellen A_1/C_9 Translokation, wie im vorliegenden Fall, scheint jedoch selten zu sein.
Neu et al. (1979) berichten über ein Kind mit einer Trisomie 9pter – 9q22, welche als Resultat einer 3 : 1 Segregation bei der Mutter aufgefaßt wird, die den Chromosomensatz 46,XX t(1;9)(p36;q22) aufweist.
Auf diesen Fall wird nachstehend noch näher eingegangen.

Angaben über beschriebene 1/9 Translokationen finden sich im
" Repository of Chromosomal Variants and Anomalies in Man" des Genetics Center/ Department of Biological Sciences, Denton, USA (1979) und in der zweiten Ausgabe von "Chromosomal Variation in Man" von D.S. Borgaonkar (1977).
Die dort veröffentlichten Fälle sind folgend aufgeführt:

1) Thompson, H.: Familial chromosomal translocation with distinctive phenotype 46,XX, t(1;9) (1q ter to 1p ter::9p11 to 9p ter;9p ter to cen). 46,XX, der(1)t(1;9)mat
Birth defects: Original Article Series XI (No. 5) 213 - 216 (1975)

2) Mason, M.K.; Spencer, D.A.; Rutter, A.: A case of partial (9p) trisomy in a family with a balanced translocation 46,XX,t(1p+;9q-)
J. Med. Genet. 12: 310 - 314, (1975)

3) Martinetti, J.; Noel, B.: Remoniement complexe de novo touchant quattre chromosomes chez un nouveau - né
46,XX,inv ins (8) (p22;q21), t(1;5;9) (q43;p14q15;p21)
Ann. Génét. 16: 285 - 288, (1973)

4) Dewald, G.W.; Spurbeck, J.; Gordon, H.: Automated videodensitometric analysis of autosomal translocations
Family A in this report: 46,XX and XY, t(1;9)(q44;p11), 46,X?,-9+der(9)t(1;9)(q44;p11)
Amer. J. Hum. Genet. 26: 26A, (1974)

5) Kreiger, D.; Palmer, C.G.; Briegel, A.: Human autosomal deletion mapping and HLA
46,XY, t(1;9)(q44;q11)
Humangenetik 23: 159 - 160, (1974)

6) Kjessler's Swedish Registry: Personal communication, (1977)
Subject No. CBL/UA - C1598 in this labatory, 46,XX, der t(1p-;9p+) mat

7) Laedewig, P.P.; Weaver, J.;: Personal Communication, (1976)
Patient No. CR - 71 - 72 in this labatory, 46,XX, t(1p+;9p-)

8) Palmer, C.G.; Coburn, S.; Leikoff, E.: Personal communication, (1975)
Family No. 20451 in this laboratory, 46,XY, 9q-, 1p+, t(1;9)(p36;q11)

9) Kjessler's Swedish Registry: Personal communication, (1976)
Subject No. CBL/UA - C1477 in this laboratory, 46,XY, der t(1;9)(q11;q12) pat

Neu et al. (1979) berichten über eine, ebenfalls nur zufällig im Rahmen der cytogenetischen Untersuchung gefundene 1/9 - Translokation.
Bei dem neugeborenen Jungen, viertes Kind eines 37- jährigen Vaters und einer 33- jährigen Mutter, wurde eine Chromosomenanalyse gemacht, weil man annahm, daß die multiplen Fehlbildungen eventuell Ausdruck einer Trisomie 13 sein könnten.

Man fand eine Trisomie 9p, zu der auch die klinischen Auffälligkeiten paßten.
Die weitere Untersuchung der väterlichen Chromosomen brachte nichts Auffälliges, während die Mutter als balancierte Translokationsträgerin mit dem Chromosomensatz 46,XX, t(1;9)(p36;q22) entdeckt wurde. Somit lautete die vollständige Beschreibung des Karyotyps des Jungen: 47,XY, +der(9), t(1;9)(p36;q22) mat.
Während der Bruder des Probanden sowohl geno- als auch phänotypisch normal war, hatten seine beiden Schwestern die gleiche balancierte Translokation wie die Mutter.
Die Großmutter mütterlicherseits war ebenfalls unauffällig, Bruder und Schwester des nicht untersuchten Großvaters hingegen waren wieder balancierte 1/9 - Translokationsträger

Die Autoren verweisen in ihrer Diskussion auf weitere 5 Fälle mit Trisomie 9, die klinisch weithin Gemeinsamkeiten aufweisen. Alle Patienten haben eine Mutter mit einer balancierten Translokation, die ein Chromosom Nr. 9 einschließt.
Neu et al. sehen eine große Bedeutung in der Tatsache, daß die partielle Trisomie in allen Fällen nicht durch eine unbalancierte Form der Translokation hervorgerufen wurde, sondern vielmehr das Ergebnis einer meiotischen 3:1 Disjunction gewesen ist.
Das strukturelle Rearrangement der Chromosomen hat einen offensichtlichen Effekt auf die Paarung und Segregation, woraus ein wachsendes Risiko des Trägers resultiert, ein Kind mit abnormen Chromosomen zur Welt zu bringen.

Eine großangelegte Untersuchung über Chromosomenanomalien bei 5049 Neugeborenen in einer dänischen Entbindungsklinik erfolgte 1973 durch Friedrich u. Nielsen.
Hierbei wurden 43 gröbere Chromosomenanomalien gefunden, darunter 7 balancierte autosomale reziproke Translokationen.
Wie die Autoren berichten, war die Überträgereigenschaft vom Geschlecht unabhängig, weiterhin fanden sich in den untersuchten Familien keine Verwandten mit der unbalancierten Form der Translokation. Die Zahl der Totgeburten, sowie der postnatal gestorbenen Kinder war jedoch signifikant erhöht. Bei den Überträgern war auch die

Abortrate höher als bei Normalpersonen. In den Überträgerfamilien war die durchschnittliche Zahl der eingetretenen Schwangerschaften pro Familie gleich hoch wie bei Verwandten mit normalem Karyotyp (bei Einbeziehen der Aborte, der Totgeburten und der früh Verstorbenen).
Diese Tatsache lassen Friedrich u. Nielsen (1973) zu der Folgerung kommen, daß anscheinend Früchte mit der unbalancierten Form als Aborte, Totgeburten oder frühe Todesfälle geendet hätten. Dies deckt sich mit Vermutungen bei anderen Autoren. Keiner der Probanden oder ihrer Verwandten hatte physische oder geistige Ausfallserscheinungen, die auf eine Translokation zurückgeführt werden konnten. Es fand sich auch kein Unterschied zwischen Überträgern und Verwandten mit normalem Karyotyp.
So unterstreichen denn auch diese Autoren die herrschende Meinung, daß autosomale reziproke Translokationen offenbar keinen schädlichen Einfluß auf die geistige und körperliche Entwicklung haben.

6.4 Mögliche Ursachen für die phänotypische Ausprägung bei scheinbar balanciertem Chromosomensatz

Individuen, die strukturelle Heterozygoten für ein strukturelles Rearrangement sind, haben im allgemeinen normale Phänotypen. Das Vorkommen von balancierten Translokationen in phänotypisch abnormen, geistig behinderten Individuen muß eigentlich überraschen (Skovby et al., 1974).
Natürlich kann dies auf ein zufälliges Ereignis zurückzuführen sein, auch ist ein Zusammentreffen ätiologisch verschiedenartiger Merkmale mit einer "balancierten" Chromosomenanomalie nicht auszuschließen. Andererseits könnte die Koexistenz von abnormem Phänotyp und offensichtlich balanciertem Karyotyp aber auch eine Ursache - Wirkungs - Beziehung darstellen.

Schon seit dem Bekanntwerden der ersten Translokationen wurde versucht, dieses Phänomen zu deuten und die Ursachen aufzudecken.
Außer den obigen Erklärungen haben sich bis heute wenigstens drei Hypothesen, die diskussionswürdig sind, herausgebildet: der submikroskopische Verlust von Chromosomenmaterial, die Mutation an einer Bruchstelle wenigstens eines beteiligten Chromosoms, der Positionseffekt (Tharapel et al., 1977).

Wie schon von P r i e u r et al. (1973) bemerkt wurde, erreicht die Größe des schmalsten Chromosomenbandes in einer Prometaphase gerade das Auflösungsvermögen des Mikroskops. Ein einzelnes Band nun kann einige 10 oder sogar 100 Gene enthalten, von denen wiederum einige während des Chromatidaustauschs verlorengegangen sein können. Ein mikroskopischer Anhaltspunkt müßte dann dafür nicht vorhanden sein.

Sogar ohne chromosomales Ungleichgewicht könnte eine Translokation einen abnormen Phänotyp hervorrufen. Dies wäre der Fall bei einem sogenannten Positionseffekt, d.h. einem Effekt der Genregulation oder Transscription (Mc Dermott, 1977).
Wie schon erwähnt verändert sich bei einer reziproken Translokation die Menge des chromosomalen Materials nicht. Nur die Anordnung oder Position des Genoms ist vertauscht. In Einzelfällen können die ausgetauschten Fragmente sogar die gleichen Größen haben, so daß im Ergebnis die ursprünglichen Chromosomengrößen erhalten bleiben. In einigen Organismen nun genügt allein der Wechsel in der Position, eben der Positionseffekt, um Abnormalitäten von sichtbarem Charakter und Störungen der Lebensfähigkeit oder Fertilität hervorrufen zu können.

Gesichert sind bis jetzt solche Positionseffekte allerdings nur bei der Drosophila, der Maus und einigen Pflanzen, jedoch nicht beim Menschen.
Es spricht aber nichts dagegen, daß dieser Mechanismus auch beim Menschen möglich wäre. Seit einiger Zeit schon hält man die chronisch myeloische Leukämie für das Resultat eines Positionseffektes im Chromosom Nr. 22q.

Schließlich könnte auch eine Punktmutation als Verursacher eine Rolle spielen.

Latt (1974) sprach von der Möglichkeit, daß die Chromosomenbrüche, die zu einer scheinbar balancierten Translokation führen, ein Gen unterteilen könnten. Dies würde dann den in Frage kommenden genetischen Locus funktionsuntüchtig machen, welches wiederum der Grund für den abnormen Phänotypus sein könnte.
Ein Patient mit dieser Art des Rearrangements würde eine strukturell scheinbar normale balancierte, aber funktionell unbalancierte Translokation haben.

Ansatzpunkte für eine Erklärung bietet vielleicht auch das Denkmodell der "Rekombinationsaneusomie" von Lejeune und Berger (1965).
Zunächst bestätigen auch sie, daß im Falle von terminalen Translokationen, reziproker oder nicht reziproker Art, die Meiose zu unausgeglichenen Gameten führt, wenn es sich um eine Malsegregation handelt, oder zu ausgeglichenen Gameten (normalen oder Translokationsträgern), wenn die Segregation normal abläuft.
Anders formuliert heißt dies, daß bei terminalen Translokationen die Chromatidaustausche zwischen den veränderten Elementen nicht ihre genetische Struktur beeinflussen.
Derselbe Befund, Verlängerung eines Chromosoms bei gleichzeitiger Verkürzung eines anderen um ein dementsprechendes Stück, kann aber auch durch eine Transposition entstehen. Da hierbei jedoch 3 Brüche gleichzeitig auftreten müssen, im Gegensatz zum 2-Bruch-Geschehen bei der einfachen Translokation, dürfte dies die Ausnahme sein.

Immerhin haben die Autoren (1965) phänotypisch normale Individuen beschrieben, deren Karyotypen 3-Bruch-Transpositionen oder Insertionen zwischen Autosomen zu enthalten schienen; in einem Fall von einem C - Chromosom in ein B, im anderen Fall von einem B in ein A. In jeder Familie gab es ein Kind, welches einen ähnlichen abnormen Karyotyp aufwies, offenbar weil seine Chromosomenaneuploidie Crossing - Over Produkte der ursprünglichen Aberration einschlossen.
Lejeune und Berger (1965) berichten sogar über eine noch bizarrere Transposition, die 4 Brüche in zwei C - Chromosomen einschließt und welche auf euploidem Wege vom

Träger auf die Tochter übertragen wurde. Es erregte ihre Aufmerksamkeit, als die Tochter vier aufeinanderfolgende Mißgeburten hatte, anscheinend wegen aneuploider Crossing - Overs.
Die Autoren haben dafür den Begriff "Aneusomie de recombinaison" geprägt, um derartigen Konsequenzen von Crossing - Over in komplexen Aberrationen Rechnung zu tragen.
Auch nach Lenz (1976) sprechen in einigen Fällen gute Gründe für eine Insertion als Ursache, bei der durch meiotisches Crossing - Over Duplikation und Defizienz von chromosomalen Abschnitten entstehen können, wobei morphologisch kein Unterschied zum Karyotyp bei balancierter Translokation zu sehen ist.

Auf Grund der durchgeführten Untersuchungen kann gesagt werden, daß die vorliegende Translokation familiär ist, d.h. es handelt sich mit Sicherheit nicht um eine spontane Neumutation. Jedenfalls lassen die mit heutigen Techniken darstellbaren Chromosomenstrukturen keine andere Aussage zu.
Der Überträger ist zweifelsfrei der Vater, der phänotypisch und geistig völlig normal ist. Sicherlich ist diese Aberration aber auch bei ihm nicht als erstem aufgetreten. Die Tatsache des gleichen Befundes bei seinem Bruder läßt zumindest einen der beiden Elternteile dafür verantwortlich erscheinen, wenn nicht, wobei die Antwort wegen der fehlenden Überprüfungsmöglichkeit Spekulation bleiben muß, die Translokation schon in noch weiter zurückliegenden Generationen aufgetreten ist.
Die Frage nach einem eventuellen Mosaik beim Vater auf Grund eines postzygotischen Fehlers ist mit ziemlicher Sicherheit zu verneinen. Die Auswertung der großen Anzahl von Metaphaseplatten gab jedenfalls keinen Anhalt dafür. Die kranke Tochter ist sicherlich auch kein Mosaikträger. Wenn auch der Vater, wie angenommen, kein Mosaik hat, und die Dysmorphie durch ihre Chromosomenaberration hervorgerufen worden ist, bleibt das Problem, warum die Translokation nur bei der Patientin pathogenetisch wirksam ist, ungelöst.
Auf jeden Fall ist nur schwer einzusehen, warum bei offenbar gleichem Karyotyp die eine Schwester phänotypisch gesund ist, die andere dagegen die beschriebenen Symptome hat. Wenn man nicht an einen unentdeckten Chromosomenstückverlust glaubt, so kommt hier wohl in erster Linie eine von der Translokation unabhängige systemische Erkrankung in Frage, was auch ich für wahrscheinlich halte.

6.5 Beziehungen zwischen Chromosomenaberrationen und klinischem Status

Seit es in der Humangenetik die Möglichkeit gibt, den Karyotyp, ob pathologisch oder normal, zweifelsfrei darzustellen, hat es auch nicht an Versuchen gefehlt, einen Zusammenhang zwischen den erhaltenen Befunden und dem Phänotyp herzustellen. Trotz intensivster Forschung auf diesem Gebiet, etwa mit Hilfe der Bildstatistik oder des symptomatologischen Bilanzierungsverfahrens, ist man jedoch noch weit davon entfernt, eindeutige Gesetzmäßigkeiten anzugeben.

Der Phänotyp ist ja nicht nur allein die Ausprägung des genetischen Materials, sondern beruht vielmehr auf dem Zusammenwirken von genetischen Faktoren und den nicht minder wichtigen prägenden Umwelteinflüssen. Somit stellt er auch keine konstante Eigenschaft des Individuums dar, er ist zudem infolge der fortwährenden Weiterentwicklung auch einer ständigen Umwandlung unterworfen.

Die bis jetzt noch begrenzten analytischen Möglichkeiten lassen häufig den Verdacht aufkommen, daß sich die Wirkung eines bestimmten Gens immer in einem morphologisch faßbaren Substrat manifestiert. Es ist hierbei jedoch keinesfalls stets gesichert, ob es sich um einen Geneinfluß handelt, oder ob Störungen von außen einen nur im Aussehen gleichen oder ähnlichen Effekt bewirken.
Eine präzise Aussage kann nur bei Vorliegen von genügend anamnestischen Familiendaten, einem Vergleich mit empirischen Kenntnissen und einer sorgfältigen Abwägung aller Faktoren gemacht werden.

Von praktischer Bedeutung, und deshalb sei es auch hier kurz erwähnt, ist das Phänomen der Phänokopie. Es handelt sich dabei um durch äußere Störungen bewirkte Veränderungen in der Merkmalsbildung (Phänogenese) eines Genotyps, die zur Nachbildung des Manifestationsmusters eines anderen, meist pathologischen Genotyps führt. Die entstehenden phänotypischen Modifikationen sind nicht erblich, d.h. der Genotyp selbst bleibt unbeeinflußt, es liegt also keine Mutation vor.

War man sich zum Beispiel noch bis vor einigen Jahren bei der Diagnose des Mongolismus, also des Down - Syndroms, allein durch das klinische Bild, welches als beweisend angesehen wurde, sicher, so weiß man heute, daß keines der zahlreichen Symptome für sich allein für die Diagnosestellung ausreicht.

Die früher als pathognomonisch für die Trisomie 21 (Down - Syndrom) angesehenen Symptome wie geistige und körperliche Retardierung, Brachycephalie, Vierfingerfurche, Herzfehler, Hypertelorismus, Schrägstellung der Lidspalten oder häufige Infektanfälligkeit werden einzeln auch bei anderen Chromosomenanomalien sowie bei genotypisch Gesunden gefunden. Charakteristisch ist hier erst die Kombination all dieser Symptome.
Die gemachten Aussagen über die Trisomie 21 treffen im Prinzip mehr oder weniger für alle chromosomalen Aberrationen und die mit ihnen vergesellschafteten Krankheitsmerkmale zu, doch es bietet sich als Beispiel an, weil das Down - Syndrom wohl die am gründlichsten und besten untersuchte, auf dem Boden einer Chromosomenstörung auftretende Krankheit ist.

Weiter erschwerend bei dem Versuch einer eindeutigen Zuordnung ist noch die Tatsache, daß keines der Symptome konstant ist, wegen der individuellen Interpretation des jeweiligen Untersuchers nicht immer definierte Aussagen gemacht werden können und somit auch nicht die Möglichkeit eines standardisierten Vergleichs gegeben ist. Dies wird besonders dann deutlich, wenn man versucht, die Ergebnisse mit Hilfe des Computers zu speichern und für statistische Zwecke aufzubereiten.

Trotz oder gerade wegen der Fülle des kasuistischen Materials konnte eine gesicherte und eindeutige Beziehung zwischen Chromosomenstatus und einem nur speziell dafür zutreffenden Phänotyp bisher noch nicht gefunden werden. Zwar wurden in den letzten Jahren, besonders wegen der intensiveren Zusammenarbeit zwischen Klinik und Humangenetik, große Fortschritte erzielt, doch hat die Vielfalt der Einzelbeobachtungen und Krankeheitsbilder vorerst, bis auf eine Reihe von Ausnahmen, bei denen eine bestimmte Korrelation schon gesichert ist, zu einem breiteren Spektrum geführt und noch nicht, wie erhofft, zu einer Reduzierung der pathognomonischen Symptome und deren klareren Zuordnung.

Hienz (1971) und Leiber (1975) haben sich ausführlich mit den Schwierigkeiten der Semiotik und Nosographie bei chromosomalen Aberrationen beschäftigt.
Ihre Ausführungen können aber sicher auch nur einen Versuch darstellen, etwas Systematik in das Problem zu bringen, welches wohl in Wirklichkeit noch weitaus komplexerer Natur ist.
Im einzelnen sehen sie folgende Möglichkeiten der Zusammenhänge zwischen

normalem und pathologischem Karyotyp und Phänotyp:

Normaler Karyotyp - normaler Phänotyp
Normaler Karyotyp - pathologischer Phänotyp
Pathologischer Karyotyp - normaler Phänotyp
Pathologischer Karyotyp - pathologischer Phänotyp

Sicherlich kann in vielen Fällen schon allein wegen des Phänotyps der Verdacht auf das Vorliegen eines bestimmten chromosomalen Syndroms bestehen oder zumindest der Hinweis auf eine eventuelle Chromosomenbeteiligung gegeben sein.
Doch sollte man sich vor einer endgültigen Diagnose mit all ihren Konsequenzen für den Betroffenen, seine Familie und die etwaigen Nachkommen hüten, bevor nicht auch der Cytogenetiker dazu gehört worden ist und eine Chromosomenstörung verifiziert oder ausgeschlossen werden konnte. Auch sollten Aussagen nur aufgrund eindeutiger Untersuchungen und Ergebnisse gemacht werden.
Zu bedenken ist immer, daß bei klinisch weitgehend übereinstimmenden Krankheitsbildern völlig unterschiedliche Chromosomenanomalien auftreten können, es andererseits aber auch Fälle mit gänzlich übereinstimmenden pathologischen Karyotypen bei sehr unterschiedlichen Mißbildungssyndromen gibt.

7. PROGNOSE FÜR DIE FAMILIE

Die bei der Patientin Stephanie R. beobachteten Fehlbildungen in Kombination mit der geistigen und statomotorischen Retardierung ließen zunächst an eine autosomale Chromosomenaberration als Ursache für die Anomalien denken.

Bei der Chromosomenanalyse wurde eine Translokation 1/9 nachgewiesen.
Da bei de novo Translokationen häufiger Mißbildungen beim Träger nachgewiesen worden sind (vgl. vorhergehender Abschnitt), wäre auch dieses als eine mögliche Kombination anzusehen gewesen.
Die Translokation liegt jedoch in der Familie der Probandin bei 4 weiteren Familienangehörigen in gleicher Form vor, d.h. sie ist bereits in mindestens 3 Generationen vorhanden gewesen. Hinweise auf Träger unbalancierter Karyotypen fehlen. Dies bedeutet, daß die Translokation in der vorliegenden Form stabil ist, und daß in der untersuchten Familie eher eine Selektion zugunsten normaler und balancierter Karyotypen stattgefunden hat. Somit bliebe die Möglichkeit zu erörtern, ob das Mißbildungssyndrom der Probandin sich einem bekannten Syndrom zuordnen ließe. Hier ist vor allem an das Cornelia-de-Lange-Syndrom zu denken. (Smith, 1976)
Zwar sind in Verbindung mit diesem Syndrom auch häufiger verschiedene Chromosomenanomalien beschrieben worden, jedoch handelte es sich nach unserem heutigen Wissen um zufällige klinische Ähnlichkeiten. Hierfür spricht vor allem, daß partielle Trisomien und Monosomien der verschiedensten Chromosomenabschnitte beschrieben wurden.

Im folgenden werden die klinischen Symptome der Probandin den Befunden beim Cornelia-de-Lange-Syndrom gegenübergestellt.

Cornelia-de-Lange-Syndrom	Probandin
Schädel	
Mikrocephalie	+
flaches Hinterhaupt	+
Gesicht	
auffälliger Hirsutismus	+
buschige Augenbrauen	+
Synophrys	+
Hypertelorismus	(+)
antimongoloide Lidachsen (oft)	-
Epikanthus (manchmal)	-
kleine Nase mit aufgeworfener Spitze	+
langes Philtrum	(+)
dünne Lippen	+
abfallende Mundwinkel	(+)
kleines Kinn	+
Augen	
lange gebogene Wimpern	?
enge Lidspalten (manchmal)	-
Strabismus "	+
Ptosis "	-
Nystagmus "	-
Mikrophthalmus "	-
Ohren	
tiefsitzend	+
Mund	
Zähne kommen spät	-
Zähne verkleinert	?
hoher enger Gaumen oder Gaumenspalte	-

Fortsetzung

Hals	
kurz	+
Stimme	
laut, rauh	?
Brust	
kleine Brustwarzen	?
Extremitäten	
Arme sehr kurz	(+)
kleine Hände u. Füße	(+)
Gelenke nicht voll streckbar (oft)	-
Fingerfehlbildungen (oft)	-
Hautleisten	
Vierfingerfurche (häufig)	-
Größe und Gewicht	
Niedriges Geburtsgewicht	+
später Größe und Gewicht unter 3. Percentile	+
Nervensystem	
geistige Retardierung (IQ meist unter 50)	+
vermehrter Muskeltonus	(+)
Autismen	+
Innere Mißbildungen	
Himmißbildungen (häufig)	-
Herzfehler "	+
Nierenmißbildungen "	+
Häufige Infektionen	+

Genetik: Wiederholungsrate 2,2 bis 5,1 %. Es liegt möglicherweise ein multifaktorieller Erbgang vor, wahrscheinlicher aber ist eine autosomal rezessive Vererbung.

Die Befunde bei der Probandin zeigen so große Übereinstimmung mit dem Cornelia-de-Lange-Syndrom, daß eine Zuordnung gerechtfertigt erscheint.

Bei der genetischen Beratung der betroffenen Familie sind demnach zwei verschiedene Risikofaktoren zu berücksichtigen:

1) Die familiäre Translokation 1/9
Allen Trägern der balancierten Translokation ist bei Schwangerschaft zur pränatalen Chromosomenanalyse nach Amniozentese in der 16. Schwangerschaftswoche zu raten, um die Geburt eines Kindes mit unbalanciertem Karyotyp und damit angeborenen Fehlbildungen mit geistiger Retardierung zu vermeiden.

2) Das Cornelia-de-Lange-Syndrom
Die Eltern der Probandin haben gegenüber der gleichaltrigen Durchschnittsbevölkerung ein vermehrtes Risiko für die Geburt eines Kindes mit Cornelia-de-Lange-Syndrom. Das empirische Risiko liegt bei 2 - 5%, bei autosomal rezessivem Erbgang würde es theoretisch 25% betragen.
Sollte bei dem Elternpaar noch Kinderwunsch bestehen, so müßten zunächst mit einem Zentrum für Ultraschalldiagnostik die Möglichkeiten pränataler Diagnostik besprochen werden. Sind diese nicht gegeben, so wäre den Eltern bei der Schwere des Krankheitsbildes eher von weiteren Kindern abzuraten.

Der Schwester der Probandin sollte auf alle Fälle davon abgeraten werden, einen Mann zu heiraten, mit dem sie verwandt ist, da dieser einmal ebenfalls Translokationsträger sein könnte, und zum anderen dann wiederum ein erhöhtes Risiko für die Geburt eines Kindes mit Cornelia-de-Lange-Syndrom gegeben wäre.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über den seltenen Fall einer 1/9 Translokation bei einem vier Monate alten Säugling berichtet. Folgende klinische Veränderungen waren auffallend: Deutliche Muskelhypotonie, auffällige Facies mit fliehender Stirn, breite Nasenwurzel, behaartes Gesicht, leicht dysplastische Ohren, offenes Foramen ovale und eine umschriebene Aortenisthmusstenose.
Bei der cytogenetischen Chromosomenanalyse wurde eine reziproke Translokation mit dem Karyotyp 46,XX t(1;9)(p34;q33) gefunden, die auf Grund der vorliegenden Untersuchungstechniken als balanciert angesehen werden muß.
Die Einbeziehung der weiteren Familie in die Untersuchung erbrachte den Beweis, daß diese Translokation in balancierter Form schon über mindestens 3 Generationen vorliegt. Sowohl bei der Schwester und dem Vater der Probandin als auch ihrem Onkel väterlicherseits und dessen Tochter war die gleiche Translokation nachweisbar, obwohl sich phänotypisch bei keinem der Translokationsträger morphologische Auffälligkeiten fanden.
Da man davon ausgehen kann, daß die Translokation in der vorliegenden Form stabil ist, und daß in der untersuchten Familie eher eine Selektion zugunsten normaler und balancierter Karyotypen stattgefunden hat, wird die Möglichkeit erörtert, ob die Mißbildungen der Probandin sich nicht einem bekannten, nicht chromosomal bedingten Syndrom zuordnen ließen. Eine Nachuntersuchung der Probandin im Alter von 3 Jahren ergibt eine derart große Übereinstimmung in den klinischen Symptomen, daß an das Vorliegen eines Cornelia-de-Lange-Syndroms gedacht wird.

Die Familie wurde entsprechend des genetischen Risikos beraten.

9. LITERATUR

1. Aarskog, D. — A large deletion of chromosome no. 1 (46,XY,1?-) J. med. Genet. 5, 322 - 325 (1968)

2. Andrle, M.; Erlach, A.; Mayr, W.; Rett, A. — Terminal deletion of (1)(q42) and its phenotypical manifestations Hum. Genet. 41, 115 - 120 (1978)

3. Ammermann, M. — Welche chromosomalen Aberrationen sind bei Neugeborenen zu erkennen? Der Gynäkologe: Band 4, Heft 4, 198 - 204 (1971)

4. Atkin, N.B.; Baker, M.C. — Pericentric inversion of chr. 1; frequency and possible association with cancer Cytogenet. Cell Genet. 19, 180 - 184 (1977)

5. Borgaonkar, D.S. — Chromosomal variation in man A catalog of chromosomal variants and anomalies 2nd edition, Alan R. Liss, Inc. (1977)

6. Bosman, F.T.; van der Ploeg, M.; Schaberg, A.; van Duijn, P. — Chromosome preparations of human blood lymphocytes - Evaluation of techniques Genetica 45: 425 - 433 (1975)

7. Bouè, J.; Bouè, A. — Les abérrations chromosomiques dans les avortements spontanès humaines Presse med. 78: 635 (1970)

8. Carr, D.H. — Chromosome studies in spontaneous abortions Obstet. and Gynec., N.Y. 26: 308 - 326 (1965)

9. Caspersson, T.; Lunakka, G.; Zech, L. — The 24 fluorescens patterns of the human metaphase chromosomes: Distinguishing character and variability Hereditas, 67, 89 - 102 (1971)

10. Court Brown, W.M. — Chromosome studies on the general population. In: Human population cytogenetics Amsterdam; North Holland Publishing Co., 73 - 100 (1967)

11. Court Brown, W.M.; Smith, P.G. — Human population cytogenetics. Br. Med. Bull. 25, 74 (1969)

12. Daniel, A.; Lam-Po-Tang, P. — Structure and inheritance of some heterozygous Robertsonian translocations in man. J. Med. Gen. 13, 5, 381 - 388 (1976)

13. Dannenberg, W. — Untersuchung über die Häufigkeit, Verteilung und Lokalisation morphologischer Aberrationen an Autosomer Inauguraldissertation Erlangen (1974)

14. Edwards, J.H.; Young, R.B. — Chromosome analysis from small volumes of blood. Lancet 1961 / i.c: 48 - 49 (1961)

15. Ferguson - Smith, M.A. — Karyotyp - phenotype correlation in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J. Med. Gen. 2, 142 (1965)

16. Finaz, C.; Turleau, C.; de Grouchy, J.; Nguyen van Cong; Rebourcet, R.; Frezal, J. — Comparison of man and chimpanzee syntenic groups by cell hybridisation. Preliminary report. Biomedicine 19, 526 - 531 (1973)

17. Ford, C.; Hamerton, J. — The chromosomes of man. Nature (London) 178 (1956)

18. Ford, C.; Clegg, H.M. — Reciprocal translocations. Br. Med. Bull. 25, 110 - 114 (1969)

19. Ford, E.H. — Human chromosomes. 182 - 183, Academic Press London, New York (1973)

20. Friedrich, U.; Nielsen, J. — Chromosome studies in 5049 consecutive newborn childr Clinical Genetics 4, 333 - 343 (1973)

21. Funderburk, S.J.; Spence, M.A.; Sparkes, R.S. — Mental retardation associated with "balanced" chromosome rearrangements. Am. J. Hum. Gen. 29, 136 - 141 (1977)

22. Garett, J.H.; Finley, S.C.; Finley, W.H. — Fetal loss and familial chromosome 1 translocation. Clinical Genetics 8, 341 - 348 (1975)

23. Gardner, R.; Mc Creanor, H. Parslow, M.; Veale, A. — Are 1q+ chromosomes harmless ? Intern. J. Clinical Gen. 6, No. 5, 383 - 393 (1974)

24. Genetics Center ; Borgaonkar, D.S. — Repository of chromosomal variants and anomalies in man. Sixth Listening, Nov. 1979. Dep. of Biological Sciences, North Texas State Univers.

25. de Grouchy, J.; Turleau, C. — Atlas des maladies chromosomiques. Expansion scientifique francaise, Paris (1977)

26. Hauksdottir, H.; Halldorsson, S.; Jensson, O.; Mikkelsen, M.; Mc Dermott, A — Pericentric inversion of chr. no. 13 in a large family leading to duplication defiency causing congenital malformations in three individuals. J. med. Gen. 9, 413 - 421 (1972)

27. Hienz, H. A. — Chromosomenfibel. G. Thieme Verlag Stuutgart (1971)

28. Jacobs, A.; Aitken, J.; Frackiewicz, A.; Law, P.; Newton, M.; Smith, P. — The inheritance of translocations in man: Data from families ascertained through a balanced heterozygote. Ann. Hum Gen. London: 34, 119 pp. (1970)

29. Jacobs, P.A.; Frackiewicz, A.; Law, P. — Incidence and mutation rates of structural rearrangements of the autosomes in man. Ann. Hum. Gen. London: 35, 301 pp. (1972)

30. Latt, S.A. — Sister chromatid exchanges, indices of human chromosome damage and repair. Detection by fluorescence and induction by mitomycin C. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 71, 3162 (1974)

31. Leiber, B. — Zur Klinik der chromosomalen Aberrationen - Probleme der Semiotik und Nosographie. Pädiatr. u. Pädol. Suppl. 4, 33 - 47 (1975)

32. Lejeune, J.; Berger, R.	Sur deux observations familiales de translocations complexes Ann. Génétique, Vol. 8, No. 1, 21 - 30 (1965)
33. Lenz, W.	Medizinische Genetik 3. überarbeitete Auflage G. Thieme Verlag Stuttgart (1976)
34. Levitan, M.; Montagu, A.	Textbook of Human Genetics Oxford University Press, New York (1971)
35. Mc Dermott, A.	Zytogenetik des Menschen und anderer Tiere G. Fischer Verlag Stuttgart (1977)
36. Mac Kusick, V.A. Ruddle, F.H.	The status of gene map of the human chromosomes Science, Vol. 196, 390 - 405 (1977)
37. Moorhead, P.S.; Nowell, P.; Mellman, W.J.; Battips, D.; Hungerford, D.A.	Chromosome preparations of leucocytes cultered from human peripheral blood Exp. Cell Research 20, 613 - 616 (1960)
38. Moorhead, P.S.	Editorial: A closer look at chromosomal inversions Amer. J. Hum. Gen. 28, No. 3, 294 - 296 (1976)
39. Murken, J.-D.; Cleve, H.	Humangenetik F. Enke Verlag Stuttgart (1975)
40. Neu, R.L.; Dennis, N.R.; Lanman, J.T.; Bannerman, R.M.	An infant with trisomy 9 pter - 9q22 resulting from 3:1 segregation in a 46,XX, t(1;9)(p36;q22) mother Ann. Génétique, Vol 22, No. 3, 151 - 154 (1979)
41. Nielsen, J.; Rasmussen, K.	Autosomal reciprocal translocation and 13/14 translocations: A population study Clinical Genetics 10, 161 - 177 (1976)
42. Norwood, T.H.; Hoehn, H.	Trisomy of the long arm of human chromosome 1 Humangenetik 25, 79 - 82 (1974)

43. Paris Conference 1971	Standardization in human cytogenetics Birth Defects, Orig. Art. Ser. (D. Bergsma, ed.) 3. No. 7, 317 - 360 (1972)
44. Pelz, L.; Mieler, W.	Klinische Zytogenetik G. Fischer Verlag Stuttgart (1972)
45. Pfeiffer, R.A.; Majewski, F.	Die Häufigkeit von Chromosomenanomalien bei Kranken und Gesunden Der Internist 12, 1 - 7 (1971)
46. Prieur, M.; Dutrillaux, B.; Lejeune, J.	Planches descriptives des chromosomes humains Ann. Genet. 16, 39 - 46 (1973)
47. Schwarzacher, H.G.; Wolf, U.	Methods in Human Cytogenetics Springer Verlag New York (1974)
48. Skovby, F.; Niebuhr, E.	Presumably balanced translocations involving the same band of chr. no. 4 found in 2 mentally dysmorphic individuals Ann. Genet. 17, no. 4, 243 - 249 (1974)
49. Smith, D.W.	Recognizable Patterns of Human Malformation, 2nd ed. Vol. VII in the Series Major Problems in Clinical Pediatrics W.B. Saunders Com. Philadelphia, London (1976)
50. Tharapel, T.; Summitt, R.L.	A cytogenetic survey of 200 unclassificable mentally retarded children with congenital anomalies and 200 normal controls Hum. Gen. 37, 329 - 338 (1977)
51. Tijio, J.H.; Levan, A.	The chromosome number of man Hereditas (Lund) 42, 1 (1956)
52. Turpin, R.; Lejeune, J.; Lafoucarde, J.; Gauthier, J.	Aberrations chromosomiques et maladies humains C.R. Acad. Sci.: Paris, 248, 3636 - 3638 (1959)

53. Valentine, G.H. — The chromosome disorders
An introduction for clinicans
W. Heinemann Medical Books Ltd, London (1966)

54. Wittkowski, R.; Herrmann, F.H. — Einführung in die klinische Genetik
Vieweg Verlag Braunschweig (1976)

55. Yunis, J.J. — New chromosomal syndromes
Academic Press, New York (1977)

56. Züblin, W. — Chromosomale Aberrationen und Psyche
Bibliotheka Psychiatrica et Neurologica, No. 140 (1969

Für die Überlassung des Themas und die
Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit
bin ich Herrn Prof. Dr. med. E. Schwinger
sehr zu Dank verbunden.

Mein herzlicher Dank gilt weiterhin insbesondere
Frau Prof. Dr. rer. nat. G. Schwanitz für die
freundliche Unterstützung und Beratung bei meiner
Arbeit.

Den Assistentinnen Frau Blankenburg,
Frau Klimmeck und Frau Seeliger danke ich
herzlich für ihre wertvolle Hilfe und
technische Beratung bei der Anfertigung
der Präparate und Photographien.

LEBENSLAUF

Am 31. August 1950 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Gottfried Iske und Christel Iske, geb. Brüll in Aachen geboren.

Von 1957 bis 1971 besuchte ich die Volksschule in Aachen und Bonn, anschließend das Konrad-Adenauer-Gymnasium in Bonn - Bad Godesberg, an dem ich im Mai 1971 die Reifeprüfung bestand.

Nach einem neunmonatigen Krankenpflegedienst am evangelischen Krankenhaus in Bonn - Bad Godesberg, leistete ich von April 1972 bis Juli 1973 meinen Grundwehrdienst als Sanitäter bei der Bundesmarine ab.

Im Wintersemester 1973/74 immatrikulierte ich mich für das Fach Chemie an der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn und studierte dort seit dem Sommersemester 1974 Humanmedizin. Im März 1976 legte ich dort die ärztliche Vorprüfung, Im März 1977 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und im März 1979 den zweiten Abschnitt ab.

Nach dem Praktischen Jahr im Malteser-Krankenhaus in Bonn bestand ich im April 1980 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und erlangte am 19. Mai 1980 die Approbation als Arzt.

Seit dem 30. Dezember 1976 bin ich mit der Lehrerin Gisela Iske, geb. Schäfers verheiratet. Wir haben einen Sohn, der am 28. Juli 1979 geboren wurde.